

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ OLGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yalçın HANDEMİR

EDİRNE-2012

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Betül Acunaş'a ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteklerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Serap Karasalihoğlu, Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu, Prof. Dr. Betül Orhaner, Prof. Dr. Filiz Tütüncüler, Prof. Dr. Ülfet Vatansever Özbek, Doç. Dr. Neşe Özkayın, Doç. Dr. Rıdvan Duran, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Karal, Yrd. Doç. Dr. Nükhet Aladağ Çiftdemir'e, Göz Hastalıkları A.D Öğretim Üyesi Prof.Dr. Haluk Esgin hocama, çalışma arkadaşlarıma ve değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
PREMATÜRE YENİDOĞANLAR	3
PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN SORUNLARI	5
PREMATÜRE RETİNOPATİSİ	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
BULGULAR	42
TARTIŞMA	61
SONUÇLAR	78
ÖZET	81
SUMMARY	83
KAYNAKLAR	85
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	: Appropriate For Gestational Age
ANS	: Antenatal Steroid
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
ETROP	: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity
ICROP	: International Classification of Retinopathy of Prematurity
IGF-1	: Insuline-like Growth Factor 1
IGFBP-3	: Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 3
İVK	: İntraventriküler Kanama
MV	: Mekanik Ventilasyon
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PR	: Prematüre Retinopatisi
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
SGA	: Small For Gestational Age
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
TÜTF	: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre retinopatisi (PR), prematüre bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonu ile karakterize etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Görme kaybı ve körlüğe neden olabilirse de uygun ve zamanında yapılan taramalarla erken tanı konulup tedavi edilebilir. Tüm dünyada çocukluk çağının önlenebilir görme kaybı ve körlük nedenleri arasında ilk sırada yer alır ve toplumların gelişmişlik durumu ve yenidoğan bakımındaki kalite düzeyine göre sıklığı değişir. Günümüzde yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle giderek artan sayıda prematüre doğum görülmekle beraber, neonatolojideki gelişmeler sayesinde de bu bebeklerin yaşam şansı artmaktadır. Buna paralel olarak tüm dünyada, PR neonatologlar ve oftalmologlar için önemini korumaya devam etmektedir. Farklı ülkelerde yapılmış çalışmaların PR insidanslarına baktığımızda oldukça farklı sonuçlar görülmekte, seçilen gestasyon yaşı ve doğum ağırlığına göre çok farklı oranlar bildirilmektedir. Doğum ağırlığı <1500 gram olgularla yapılan çalışmalarda Hollanda'da PR insidansı % 27.4 (1), Danimarka'da %31 (2), İsrail'de %35 (3), Brezilya'da %35,7 (4) doğum ağırlığı <1251 gram olgularla yapılan çalışmada ABD'de PR sıklığı %65,8 saptanmıştır (5). Gestasyon yaşı <32 hafta olan olgularla yapılan çalışmalarda Arjantin'de %26,2 (4), Danimarka'da %31(2), İngiltere'de PR insidansı %31.8 (6), Brezilya'da % 53.7 (4) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise yapılmış en kapsamlı çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından 2950 olgu ile yapılan gestasyon yaşı <32 hafta, doğum tartısı <1500 gr olan ve gestasyon yaşı >32 hafta ve risk faktörü taşıyan tüm olguları içeren çalışmada PR insidansı % 40.7 olarak bildirilmiştir (7). Yapılmış en kapsamlı 2. çalışma ise 15 farklı çalışmanın verilerini de içeren Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilen 2515 olguluk Evre 3 ve üzeri PR sıklığını % 9.3 olarak bildiren çalışmadır (8). Ülkemizde yapılmış çalışmalardan birisi de 2011 yılında Ankara Zekai Tahir Burak Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gestasyon yaşı <34 hafta olan 700 olgu ile yapılmış olan çalışmadır. Çalışmada farklı evrelerde PR insidansının % 3.1 ile % 32.7 arasında değiştiği bildirilmiştir (9). Trakya bölgesinde Acunaş ve ark. (10) tarafından yapılan 2000 yılı öncesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavisi yapılan 81 prematüre bebeği içeren 1,5 yıllık çalışmada PR sıklığı %14,8 olarak saptanmıştır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PR gelişiminde düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, beyaz ırk, çoğul gebelik, hastane dışında doğum, hiperkarbi, ışık maruziyeti, anemi, kan transfüzyonu, serum demir düzeyinin yüksekliği, metabolik asidoz-alkaloz, sepsis, metilksantin tedavisi, E vitamini, magnezyum, selenyum ve bakır eksikliği, beta bloker kullanımı, *Candida albicans* koryoretiniti, patent duktus arteriosus (PDA), intraventriküler kanama (IVK), bronkopulmoner displazi (BPD), respiratuar distres sendromu (RDS), pnömotoraks, perinatal asfiksi, nekrotizan enterokolit (NEK), koryoamnionit, uzamış total parenteral nütrisyon (TPN), 7 günden fazla ventilatörde kalma, düşük Apgar skoru, fototerapi, postnatal ağırlık artışının az olması, maternal kanama-eklampsisi gibi çok sayıda risk faktörü olduğu yönünde veriler elde edilmiştir (3,9-12).

Çalışmamızda, Haziran 2001-Ocak 2012 yılları arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerde PR gelişimi, tedavi gerektiren hastalığa ilerleme sıklığı ve PR gelişiminin risk faktörleri ile ilişkisini araştırmayı ve yapılmış diğer çalışmalar ile karşılaştırmayı amaçladık.

Böylelikle ünitemizde PR gelişiminde rol oynayan risk faktörü veya faktörlerinin iyice anlaşılması, risk faktörlerini taşıyan tüm prematüre bebeklerde, kalıcı görsel hasar oluşmasını önlemek üzere rutin tarama programı zamanının belirlenmesi ve uygulanmasının sağlanması mümkün olacaktır. Bu şekilde PR saptanan bebeklerin yakın ve eş güdümlü izlemler ile erken tanı ve tedavisi sağlanıp hastalığın görmeyi tehdit edici boyutlara ulaşmasının engelleneceği kanaatindeyiz.

GENEL BİLGİLER

PREMATÜRE YENİDOĞANLAR

Prematüre doğum, tamamlanmış 37 gestasyonel haftadan önce olan doğumdur (13). Özel bakım gereksinimleri açısından prematüreler gebelik haftalarına göre ileri derecede prematüre (gebelik haftası 24-31 hafta), orta derece prematüre (gebelik haftası 32-35 hafta) ve sınırdaki prematüre (gebelik haftası 36-37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır. Doğum ağırlığına göre sınıflama kullanılmaktadır. 2500 gramın altında olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak üç gruba ayrılır. Prematüre doğum neonatal mortalite, morbidite ve uzun dönem sağlık sorunlarında önemli bir etkidir. Prematüre doğan çocuklarda serebral palsi, duyuşal bozukluklar, öğrenme güçlüğü, büyüme geriliğı ve solunum yolu hastalıklarının görülme sıklığı daha yüksektir. Prematüre doğum ile ilişkili morbidite çoğı zaman yaşamın sonraki evrelerine uzanır ve azımsanmayacak fiziksel, psikolojik ve ekonomik sonuçları vardır (14). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) bebeklerin çoğı prematüre yenidoğanlardır. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %38'i neonatal dönemdedir ve prematüre doğum %28'lik bir oranla en önemli neonatal ölüm nedenidir. Bununla birlikte prematüre doğum sıklığı giderek artmaktadır. Tüm dünyada prematüre doğum oranı %9,6 olarak bildirilmiştir. Afrika'dan sonra en yüksek prematüre doğum oranı Kuzey Amerika'dadır. Tek başına Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %12,7'dir. Son 25 yılda ABD'deki prematüre doğum sıklığı %36 oranında artmıştır (15).

Prematüre doğumun nedenleri gestasyonel yaş ve genetik-çevre etkileşimine göre değışkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde prematüre doğumların nedeni %40-45

oranında prematür eylem, %25-40 erken membran rüptürü, %30-35 medikal endikasyonlardır. Medikal endikasyonlar sıklıkla preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliğidir. Prematüre doğumların artışından daha çok medikal endikasyonların, yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan çoğul gebeliklerin, sezaryen doğum tercihinin artması sorumlu tutulmaktadır. Prematür eylem ve erken membran rüptürü her ikisi birlikte spontan doğumlar olarak tanımlanır ve enfeksiyon/enflamasyon, vasküler hastalık (desidual kanama veya tromboz), stress, uterusun aşırı gerilmesi gibi birçok nedeni olabilir. Spontan doğum için risk faktörleri preterm doğum öyküsü, periodontal hastalık, maternal vücut kitle indeksinin düşük olmasıdır (16). Prematüre doğumun nedenleri Tablo 1’de görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1.Prematüre doğumun saptanabilen nedenleri (17)

1-Fetal nedenler: Fetal distres, çoğul gebelik, eriroblastozis fetalis, değişik nedenlerle hidrops fetalis
2- Plasental nedenler: Plasenta previa, ablasyo plasenta
3-Uterus ile ilgili nedenler: Uterus anomalileri, servikal yetmezlik
4-Anneyle ilgili nedenler: Preeklampsi, kronik hastalık (siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalığı), enfeksiyon (L. monositogenez, B grubu streptokoklar, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit), madde kullanımı(kokain, sigara), sık doğum, anne yaşının <17, >35 olması
5-Diğer nedenler: Erken membran rüptürü, polihidroamniyos, ilaç etkisi, düşük sosyoekonomik-kültür düzeyi

Prematüre Yenidoğanın Fizyolojik Özellikleri

Prematürelerde fizyolojik hipotoni vardır. Başın gövdeye oranı normal yenidoğana kıyasla büyüktür. Fontanel geniş, göğüs duvarı yumuşak, karın gergindir. Cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyi fazladır. Bu nedenle ısı kaybı ve gizli su kayıpları fazla olur. Kulak kıkırdağının yapısı yumuşaktır. Küçük prematürelerde meme başında pigmentasyon genellikle yoktur veya azdır, meme başı palpe edilemez veya çapı 0,5 cm’den küçüktür. Genellikle sırtta omuz başlarında ve yüzde bol lanugo tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş kızlarda labia majorler minörleri örtmemiştir (17).

PREMATÜRE YENİDOĞANLARIN SORUNLARI

Prematüre bebeğin sorunları immatürasyonu oranında daha sık görülen tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri RDS, prematüre anemisi, prematüre apnesi, PR, PDA, NEK, IVK, BPD, prematüre osteopenisi, hipoglisemi, hipotermi, hiperbilirubinemi ve infeksiyonlardır (17).

Hipoglisemi

Neonatal hipogliseminin kesin tanımı üzerine bir fikir birliği yoktur. Bebek semptomatik ise glukoz düzeyi ne olursa olsun tedavi edilmelidir. Bugün birçok kurumda yaşamın ilk 24 saati için serum glukozunun <45-50 mg/dl 24 saatten büyük bebeklerde ise <50-60 mg/dl değerleri hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır (17). Prematüre yenidoğanlarda glikojen depolarının, kas kitlesinin, yağ tabakasının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeni ile matür yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır (13).

Hipotermi

Prematüre yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyinin geniş olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle matür bebeklere göre hipotermiye daha çok eğilimlidirler. Hipotermiye sekonder olarak; hipoksi, şok, hipoglisemi, apne, metabolik asidoz, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve IVK gelişebilir. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için prematürelerin küvözde bakılmaları çoğunlukla gerekir (13).

Apne ve Bradikardi

Apne, 15-20 saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı <100/dk) ve/veya hipoksemi ($PaO_2 < 50\text{mmHg}$ veya $SaO_2 < \%85$) ile birlikte olan hava girişinin durması durumudur (17). Prematüre bebeklerde solunum merkezinin depresyonuna (hipoglisemi, menenjit, ilaç etkisi, perfüzyon bozukluğu) ya da ventilasyon bozukluğuna (solunum güçlüğü sendromu, pnömoni, fetal dolaşımın devam etmesi) yol açan durumlarda apne görülebilir. Bunun dışında belirli bir nedene bağlı olmayan apne, prematürenin idiyopatik apnesi olarak tanımlanır. Matür bebekler hipoksiye hiperventilasyon ile yanıt verir. Buna karşın küçük prematürelerde hipoksi apneye yol açabilir. Apne, santral, obstrüktif ve mikst tip olmak üzere üç şekilde görülebilir. Obstrüktif apne prematürelerde ağız ve burun boşluğundaki sekresyonlara, boyun pozisyonuna, gastroözofageal reflüye bağlı gelişebilir ve

%10-20 oranında görülür. Santral apne %40 oranında görülür, immatürite nedeniyle solunum merkezinin yeteri kadar uyarılamamasına bağlı oluşur. Mikst tip ise en sık görülen şeklidir (13). Prematürelde apne nedenleri (17,18): Asfiksi, İVK, konvülziyon, ilaç etkisi, malformasyonlar üst hava yolları obstrüksiyonu, RDS, pnömoni, pnömotoraks, kalp yetmezliği, anemi, hipotansiyon, şok, hipoglisemi, hipokalsemi, hipo-hipernatremi, hiperamonyemi, organik asidemi, hipo-hipertermi, sepsis, menenjit, NEK, RSV enfeksiyonu, gastroözofageal reflü ve gastrik perforasyondur.

Apnenin sıklığı gestasyonel yaş ile ters orantılı olarak artmaktadır. Gestasyon yaşı <28 hafta olan bebeklerin hemen hemen tamamında görülür (19). Prematüre apnesi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Sorunsuz görünen bir pretermde ikinci haftadan sonra başlayan apne altta yatan ciddi bir hastalığa bağlı olabilir. Sık ve ağır bradikardinin eşlik ettiği apne serebral dolaşım bozukluğuna neden olabilir (17).

Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama

Germinal matriksi destekleyen olgunlaşmamış damarların yetersiz gelişimi nedeniyle oluşan kanamaya germinal matriks kanaması (GMK) denilmektedir. GMK'lı olguların %80'inde ependim boyunca (lateral ventrikül tabanı) ve ventrikül içerisinde de kanama ortaya çıkmaktadır (intraventriküler kanama-İVK). Bu nedenle prematürelde sıklıkla GMK-İVK terimi kullanılmaktadır (20). Doğum ağırlığı <1500 gr veya gebelik haftası <32 hafta olan bebeklerde %40-50 oranında görülmektedir. Germinal matriks kanaması doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılıdır (13). GMK-İVK nadiren doğumda görülür, ancak olguların %80-90'ı doğumla postnatal 3.gün arasında, %50'si ise ilk gün gerçekleşir (20). Hipoksi, hiperkarbi ve hipokarbiden kaçınmak, normogliseminin sağlanması, aşırı sıvı kaybı ve hipernatreminin önlenmesi ve hipotermiden korumak intrakraniyal kanama sıklığını azaltır. Klinik tablo çok değişken olabilir. Ağır şekilde ani bozulma olur; derin koma, solunum düzensizlikleri, konvülziyonlar, hipotoni olabilir. Bu sırada bebeğin hematokritinde düşme, fontonelde bombeleşme olur. Bradikardi, hipotansiyon ve ısı dengesizlikleri gelişebilir. GMK-İVK'sı olan prematürelere %25-50'sinde belirgin bir klinik bulgu olmayabilir. En değerli bulgu hematokrit düzeyinde düşmedir. Ultrasonografi en kolay tanı aracı olup, riskli bebeklerde 24. saatte yapılmalı ve yedinci günde mutlaka tekrar edilmelidir. Prognoz kanamanın büyüklüğü ile ilişkilidir. Ciddi intrakraniyal kanamada mortalite %50'ye yakın olup, hidrosefali gelişimi %80'e varmaktadır (21).1978 yılında Papile'nin bilgisayarlı tomografi kullanarak yaptığı evreleme Tablo 2'de gösterilmiştir (22) (Tablo 2).

Tablo 2. Papile'in intraventriküler kanama evrelemesi (22)

Evre 1	Germinal matriks kanaması
Evre 2	Kanamamanın lateral ventrikülün %50'sinden azını doldurması
Evre 3	Kanamamanın lateral ventrikülü doldurup genişletmesi
Evre 4	İntraparenkimal kanama

Germinal matriksi intraventriküler kanama-İVK olgularının ¼'ünde progresif posthemorajik hidrosefali, diğer ¼'ünde ise ilerleyici olmayan parenkim kaybına bağlı hidrosefali görülür. GM-İVK tedavisi destek tedavisidir. Birincil amaç korumak olmalıdır. Perinatal dönemde başlaması nedeniyle en önemli koruma preterm doğumların önlenmesiyle olacaktır (23).

Patent Duktus Arteriyozus

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda en sık karşılaşılan kardiyovasküler sorun PDA'dır. Erken doğan bebeklerde duktusun açık kalması, bu hastaların duktal medial kas dokusunun az olması, oksijen duyarlılığının yetersizliği, endojen PGE2 üretiminin ve dilatasyon etkisinin fazla oluşu gibi pek çok faktöre bağlıdır. Fototerapi, hipokalsemi ve teofilin tedavisinin PDA sıklığında artışa sebep olduğu gözlenmiştir (24). Term bebeklerde 2000 canlı doğumda bir görülür ve genellikle yapısal bir bozuklukla ilişkilidir. ÇDDA pretermilerin yaklaşık %70'inde duktus arteriyozusun kapanması gecikir. PDA için en önemli iki neden immatürite ve solunum güçlüğü sendromudur. Preterm yenidoğanda PDA görülme sıklığı, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Hemodinamik olarak anlamlı PDA, doğum ağırlığı 500-750 gr olanlarda ~%49, 751-1000 gr arası olanlarda %38 oranında bildirilmiştir (25). PDA, ÇDDA pretermelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir (26). PDA tipik olarak en güçlü pulmoner odakta olmak üzere tüm prekordiyumda duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü olarak kendini gösterir. RDS düzeldikçe pulmoner vasküler direnç azalır, üfürümün şiddeti artar ve sürekli duyulmaya başlar. Hiperdinamik prekordiyum, sıçrayıcı periferik nabızlar ve geniş nabız basıncı diğer bulgulardır. Bunu, solunum bulguları, taşipne, apne, karbondioksit retansiyonu, oksijen ihtiyacında artış, mekanik ventilasyonda basınç ihtiyacında artış izler. Kesin tanı için Doppler ile birlikte ekokardiyografi gereklidir. PDA varlığında ilk yapılması gereken sıvı kısıtlamasıdır. Diüretik tedavisi yapılabilir. Furosemid prostaglandin salınımını arttırdığı için kullanılması önerilmemektedir. Bunun yerine hidroklorotiazid tercih edilmelidir.

Oksijenizasyonu iyileştirmek için anemi varsa düzeltilmeli, ventilatör desteği artırılmalı, 24 saat sonunda yanıt alınmazsa farmakolojik tedavi denenmelidir. Farmakolojik tedavide ilk kullanılan ilaç olan indometazinin % 80 etkili olduğu gösterilmiştir. Ibuprofen, son yıllarda yenidoğanda kullanım için onay almıştır ve PDA kapatmada indometazin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ibuprofen tedavisi alanlarda NEK, gastrointestinal kanama, intraventriküler kanama görülme sıklığında indometazin tedavisi alanlara göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (27). Farmakolojik tedavi için en uygun zaman tartışmalıdır. İki kür indometazin veya ibuprofen tedavisine yanıt alınmaması durumunda veya kontrendikasyonlar nedeniyle indometazin tedavisi alamayanlarda cerrahi ligasyon yapılmaktadır. Farmakolojik veya cerrahi tedavinin endikasyonu, zamanlaması konusunda araştırmalar devam etmektedir.

Nekrotizan Enterokolit

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki en sık gastrointestinal acil NEK'dir. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnsidansı merkezden merkeze ve aynı merkez içinde dönemsel olarak değişmektedir. Genel olarak ÇDDA bebeklerin %5-10'unda görülmektedir. Prematürite en önemli risk faktörüdür. Gestasyonel yaş azaldıkça NEK insidansı artmaktadır (28). NEK ince ve kalın bağırsakların enflamasyonu ve nekrozuyla seyreder (29). Patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Çeşitli faktörlerin (iskemi, luminal substratlar, enfeksiyon) mukozada yol açtığı hasara, savunma mekanizmaları immatür olan konağın verdiği abartılı yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hipoksi ve hemodinamik dengesizliğin, intestinal mukozal perfüzyonun ve oksijenizasyonun bozulmasına yol açarak NEK patogenezinde rol oynadığı kabul edilmiştir. Gastrointestinal sistemin immatüritesi NEK riskini arttırdığı bilinen en önemli faktördür (28). İmmatürite, gastrointestinal motilitenin azlığı, sindirim yeteneğinin, intestinal bariyer işlevinin ve doğal bağışıklığın yetersiz oluşu demektir (29). Anne sütüyle beslenme, minimal dozlarda başlama ve yavaş arttırılmasının NEK insidansını azaltabileceği bildirilmiştir (29). NEK genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gelişir. Prematürelde bu süre üç aya kadar uzayabilir. Başlangıç zamanı gestasyon yaşıyla ters orantılıdır (17).

Klinik belirti ve bulguların sistemik ve intestinal olmak üzere iki ana başlık altında toplanması ve radyolojik bulguların bunlara eklenmesi ile tedavi planının yapılmasına olanak veren NEK evrelemesinden hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede faydalanılır (30) (Tablo 3).

Tablo 3. Nekrotizan enterokolit evrelemesi (30)

EVRE	Sistemik bulgular	İntestinal bulgular	Radyolojik Bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne, Bradikardi Letarji	Belirgin, residü, hafif distansiyon, bulantı, kusma gaitada gizli kan	Normal veya Hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IB (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne, Bradikardi Letarji	Rektumdan açık Kırmızıkanama	Normal veya Hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IIA (Kesin NEK)	Isı dengesizliği Apne, Bradikardi Letarji	Hafif distansiyon Gaitada gizli kan Barsak seslerinin KaybolmasıAbdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon, İleus Pnömatosis İntestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün
Evre IIB (Kesin NEK)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji Hafif metabolik asidoz Hafif trombositopeni	Belirgin residü, Barsak seslerinin kaybolması, Abdominal hassasiyet veya sağ-alt kadranda kitle	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz, Asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün, Asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK)	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması, Abdominal hassasiyet, Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon, İleus Pnömatosis intestinalis, Portal vende gaz, Belirgin asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidoz için bikarbonat,200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar (dopamin ve dobutamin)
Evre IIIB (İleri NEK)	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon, İleus Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz, Belirgin asit Pnömoperitoneum	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidoz için bikarbonat-200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar Cerrahi tedavi

NEK: Nekrotizan Enterokolit **DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon.

Hiperbilirubinemi

Prematüre bebeklerde eritrosit ömrünün kısalığı, kanamalar, karaciğer enzim yetersizlikleri, enterohepatik dolaşımın artması ve kan grubu uyumsuzlukları nedenleriyle serum bilirubin düzeyi sıklıkla yükselir (31). Bütün bu etkenler pretermelerde daha belirgindir; bu nedenle indirekt hiperbilirubinemi sıklığı ve nörotoksisite riski yüksektir. Prematürelere fototerapi ve kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri daha düşüktür; gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına göre farklı belirlenmiştir. Prematürelğe bağlı fizyolojik hiperbilirubinemi genellikle 3-4. günde başlar, 5-7. günde tepe yapar, 8-12 günde kaybolur. Son yıllarda prematürelere için fizyolojik sarılık terimi pek tercih edilmemektedir. Bunun nedeni 10 mg/dl gibi düşük değerlerde bile ensefalopati gelişebilmesidir (31). Bunun yanında ilk günlerde veya

daha geç başlaması, hızlı yükselmesi, uzun sürmesi, direkt hiperbilirubinemi patolojik nedenleri akla getirmelidir. Tedavide total serum bilirubin düzeyi temel alınmaktadır. Ancak prematürelere serbest (albumine bağlı olmayan) bilirubin, total bilirubine göre bilirubin toksitesini öngörmeye daha güvenilir bir parametredir. Fakat klinik uygulamada ölçümü yapılamaması nedeniyle bilirubin albumin oranının kullanılmasını öneren çalışmalar vardır (32).

İnfeksiyonlar

Prematüre yenidoğanlar, plasenta yoluyla IgG geçişinin olmayışı veya yetersiz oluşu, bağışıklık sisteminin yetersizliği, uzun süre hastanede kalma, beslenme bozukluğu ve damar yoluyla beslenme, invaziv işlemlere maruz kalma gibi nedenlerden dolayı infeksiyon riski yüksek bir gruptur (33). 1990'lardan itibaren yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler erken başlangıçlı sepsis ile ilişkili morbidite ve mortalite oranını düşürmüştür. Ancak prematürelere hem erken başlangıçlı sepsis (<72 saat) hem de hastane kaynaklı sepsis için risklidirler. Erken başlangıçlı sepsis oranı 1000 canlı doğumda 1-4 arası değişirken, doğum ağırlığı <1500gr olanlarda %1,5 oranında görülür (34).

Erken başlangıçlı sepsis için maternal risk faktörleri; tedavi edilmemiş gentioüriner sistem enfeksiyonları, intrapartum ateş (>37,5C), koriyoamniyonit ve uzamış membran rüptürüdür (>18 saat). Yenidoğana ait risk faktörleri; prematürite, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyettir.

Erken başlangıçlı sepsis belirtileri doğumdan sonra ilk 24 saatte ortaya çıkar. Solunum sıkıntısı en sık görülen belirtidir. Genellikle fulminan seyirli çoklu sistem hastalığıdır. Kesin tanı pozitif kan kültürüdür. Kültürleri negatif olan buna rağmen uzun süreli (>5 gün) ampirik antibiyotik tedavisi alan ADDA bebeklerde NEK ve ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir (35). Bununla birlikte kan kültürlerinin teknik nedenlerden dolayı negatif geldiği bilinmektedir. Bu nedenle sepsis tanısını destekleyecek diğer laboratuvar yöntemleri araştırılmaya devam edilmektedir. Lökositoz, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, CRP yüksekliği, metabolik asidoz, PT, PTT uzunluğu sepsisi düşündüren diğer bulgulardır. Geç başlangıçlı neonatal sepsis genellikle 1 haftadan sonra görülen enfeksiyondur. Term yenidoğanlarda görülen ve YYBÜ'lerindeki prematürelere görülen olarak iki grupta incelenebilir. İkinci grup için doğumdan 72 saat sonra görülen enfeksiyon olarak tanımlanır ve genellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Bu bebeklerde gram negatif enfeksiyonlarda mortalite %40, fungal enfeksiyonlarda ise %30'dur (34). Geç başlangıçlı sepsisin en sık nedeni kateterle ilişkili

enfeksiyonlardır. Pnömoni ve menenjit diğer önemli enfeksiyonlardır (34, 36). Korunmada en önemli faktör el temizliğidir. Sepsisten korunma için, mekanik ventilasyon süresinin kısaltılması, kapalı sistem aspirasyon, TPN solüsyonlarının laminar akımda hazırlanması, anne sütüyle erken enteral beslenme, kan alma işlemlerinin en aza indirilmesi önerilmektedir (36). Dirençli mikroorganizmaların gelişimini önlemek için antibiyotik kullanımı sınırlandırılmalıdır.

Prematüre Anemisi

Prematüre anemisi genellikle gestasyon yaşı 32 haftadan küçük prematürelere 3-12. haftada ortaya çıkan düşük eritropoetin konsantrasyonu ile birlikte olan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır (37). Prematüre anemisi; eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuvar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir (13). Fetal hayatta eritropoetin temel kaynağı karaciğerdir ve hipoksiye karşı karaciğerin oksijen sensörleri nispeten duyarsız olduğundan prematüre yenidoğanlarda eritropoetin cevabı kütündür. Aynı zamanda prematüre yenidoğanlar matürlere kıyasla doğumda belirgin derecede az vitamin E deposuna sahiptir. Vitamin E antioksidan bir bileşik olup, eritrosit bütünlüğü için gereklidir. Vitamin E eksikliğinin klinik sonucu: 1500 gramın altındaki küçük prematürelere 6-10 haftalık olduklarında hemolitik anemi görülmesidir. Genel olarak vitamin E eksikliğinin prematüre anemisine katkısı olduğu kabul edilse de, yapılan son çalışmalarda 25 IU vitamin E verilen prematüre yenidoğanlarda hematolojik bir yarar gösterilememiştir (38). Prematüre anemisinin ağırlık derecesi ve böylece eritrosit transfüzyon gereksinimi bazı önlemlerle azaltılabilir. Bunlardan birincisi, kan testlerinin uygun bir şekilde ve en az kan örneği gerektiren yöntemlerle yapılarak iyatrojenik kan kaybının azaltılmasıdır. İkincisi tüm prematürelere postnatal 4-6 haftadan başlayarak demir (2-4 mg/kg/gün) veya demirden zengin formül sütler verilmesi ve folik asit desteği (50 microgram/gün) yapılmasıdır. Üçüncüsü ise gerektiğinde uygun dozlarda eritropoetin kullanımınıdır (37).

Respiratuar Distres Sendromu

Prematürelere akciğerlerin immatüritesi ve surfaktan eksikliğine bağlı görülen, doğumdan hemen sonra ortaya çıkan solunum yetersizliği tablosudur. Sıklığı tüm canlı doğumlarda % 1-2 iken, ÇDDA bebeklerde %50'ye çıkmaktadır (39). Prematürite en önemli

risk faktörüdür. Erkeklerde, beyaz ırkta daha sık görülür. Sezaryen ile doğum, annede diyabet, perinatal asfiksi RDS riskini arttıran diğer nedenlerdir. RDS'de akciğerlerde oluşan diffüz atelektazi, ödem ve hücre hasarının temelinde surfaktan eksikliği yatmaktadır. Bunun nedeni azalmış üretim veya salınımdır. Surfaktanın en önemli yapısal bileşenleri, dipalmitoyl fosfotidilkolin (lesitin), fosfotidilgliserol, surfaktan proteinleri (A, B, C) ve kolesteroldür. Surfaktan tip II alveoler hücreler tarafından üretilir. Fetal akciğerde 20. gestasyonel haftadan itibaren bulunur. Ancak amniyotik sıvıda 28-32. haftalarda görülmeye başlar. Yeterli düzeye ancak 35. gestasyonel haftada ulaşır. Surfaktan alveol yüzey gerilimini azaltır. Bunun sonucunda akciğer kompliyansı artar (40).

Klinik belirtiler doğumdan sonra dakikalar içinde veya ilk 4-6 saatte başlar. Taşipne, inleme, interkostal ve sternal çekilmeler, burun kanadı solunumu, siyanoz görülür. Giderek siyanoz derinleşir, dispne artar; bunu hipotansiyon, düzensiz solunum ve apne izler. RDS postnatal 3. günde zirve yapar daha sonra iyileşme süreci başlar. İyileşme sürecinin başladığı spontan diürezin başlaması, oksijenizasyonun daha düşük basınçlarla sağlanabilmesi ile anlaşılır. RDS ile ilişkili ölüm 2.-7. günler arasında görülür; genellikle hava kaçağı ve İVK ile ilişkilidir. Tanı, klinik bulgular, kan gazı ve akciğer grafisi ile konur. Grafide tipik olarak ince granüler görünüm ve hava bronkogramları vardır. Daha ileri olgularda yaygın atelektazi ve buzlu cam görünümü izlenebilir (39). Doğumdan önce alınan önlemler RDS tedavisi kadar önemlidir. Gestasyon yaşı 35 haftayı tamamlamadan doğum yapma riski olan tüm gebeler (erken doğum tehdidi, kanama, erken membran rüptürü) steroid tedavisi almalıdır. Deksametazona göre kistik periventriküler lökomalazi riski daha düşük olan betametazonun 24 saat arayla 12 mg, 2 doz olarak yapılması önerilmektedir. Tedavinin en etkili olduğu dönem yapıldıktan 24 saat sonra 9 ile 7 gün arasındadır (41). Doğum sonrası RDS tedavisi, genel destek tedavisi, surfaktan tedavisi ve mekanik ventilasyon olarak özetlenebilir. Normal vücut ısısının sağlanması, uygun sıvı tedavisi, beslenme desteği, sepsis profilaksisi veya varsa tedavisi, PDA takibi ve tedavisi, yeterli doku perfüzyonu için gereken kan basıncının sağlanması genel destek tedavisinin ana basamaklarıdır. Respiratuvar distres sırasında akut ve geç dönemde bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunların çoğu prematüreliliğin komplikasyonları ile iç içedir. Hava kaçağı sendromları, sepsis, PDA, renal ve kardiyak yetmezlikler, intravenriküler-periventriküler kanama erken komplikasyonları oluştururken; BPD, PR, reaktif hava yolu hastalığı ve serebral felç geç komplikasyonlar arasında sayılabilir (42).

Bronkopulmoner Displazi

Günümüzde prematürelere kronik akciğer hastalığını tanımlarken bronkopulmoner displazi terimi kullanılmaktadır. BPD'nin kronik akciğer hastalığı terimine göre yenidoğan dönemindeki akciğer sorunlarını vurgulaması açısından daha uygun olduğu kabul edilmiştir. Geleneksel olarak BPD, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre BPD sıklığı ÇDDA pretermelerde %10, ADDA olanlarda %40 olarak bildirilmiştir (29). Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri "National Institute of Health" tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır (Tablo 4) (43).

Tablo 4. Bronkopulmoner Displazinin Tanı Kriterleri (43)

Gebelik yaşı	≤32 hafta	≥32 hafta
Tanı zamanı: En az 28 gün %21'den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi, **NCPAP:** Nazal CPAP "Continuous Positive Airway Pressure", **PPV:** Positive pressure ventilation.

Bronkopulmoner displazi sıklığı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. BPD olgularının 2/3'ü <1000 gr ve 28. gestasyonel haftadan küçük doğan prematürelere (29). Klinik olarak obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır. Bronkospazm atakları olabilir. Hipoksemi ve hiperkarbiyle, metabolik olarak kompanse solunumsal asidozla seyreder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği gelişebilir. Tedavi yöntemleri arasında oksijen

ve mekanik ventilatör desteği, akciğer fonksiyonunu artırmak amacıyla sıvı kısıtlaması, yeterli kalorinin sağlanması, diüretikler, bronkodilatatörler ve kortikosteroidler sayılabilir (43). Korunmada en önemli faktör prematüreliliğin ve RDS nin önlenmesidir. Antenatal steroid ve sürfaktan uygulaması prematüre bebeklerde yaşam oranını ve BPD'nin şiddetini azaltır (44).

Prematüre Osteopenisi/ Prematürenin Metabolik Kemik Hastalığı

Prematüre osteopenisi prematüre bebeğin önemli bir sorunudur. İskelet gelişimi erken embriyonik hayatta başlar ve diğer çocukluk dönemleri boyunca devam eder. Mineralizasyon için fetal yaşamın son trimesteri ve erken süt çocukluğu en önemli evreleri oluşturur. Prematüre bebekler son trimesteri tam olarak yaşamadıkları gibi postnatal dönemde mineral desteğini eksik alırlar. Osteopeni ve rikets sıklığı doğum ağırlığı 1500 gr'dan az olanlarda %30, 1000 gr altında olanlarda ise %50 nin üzerindedir (45). Prematüre osteopenisinin temel nedeni kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) eksikliğidir. Üçüncü trimesterdeki hızlı büyüme için gereken destek anneden yaklaşık 120 mg/kg/gün Ca ve 60 mg/kg/gün P alımı ile sağlanmaktadır. Bu desteğin doğum sonrası karşılanmadığı durumlarda kemiklerde yetersiz mineralizasyon görülür. Özellikle 28. gestasyonel haftadan önce doğan pretermelerde, uzun süre parenteral beslenenlerde, furosemid ve steroid kullananlarda, SGA bebeklerde, annesinde D vitamini eksikliğii olanlarda daha sıktır. Klinik bulgular, solunum yetmezliği, ventilatörden ayrılamama, hipotoni, patolojik kırıklar, bunlara bağlı ağrı, lineer büyümede azalma, frontal çıkıklık, geniş ön fontanel, suturalarda ayrışma, kraniotabes, raşitik rozari, Harrison oluğu, diz, el ve ayak bileklerinde genişlemeyi içerir. Tanıda düşük P (<3,5 mg/dl) ve artmış alkalen fosfataz (ALP >800) düzeyleri önemlidir. Hızlı büyümeyle ilişkili ALP yüksekliğini osteopeniye bağlı patolojik yükseklikten ayırmak güçtür. Burada düz grafi yardımcı olur. "Dual-energy-X-ray absorptiometry" tanıda önemli bir araç olmasına rağmen taramada kullanımı sınırlıdır. Osteopeniden korumak için özellikle ÇDDA bebeklerde doğumdan sonra Ca başlanmalı, Ca, P, ALP düzeylerine göre Ca ve P desteği düzenlenmelidir. Korunmada 400 IU/gün D vitamini desteğinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Enteral beslenmede anne sütüne ek olarak Ca, P desteği yapılmalıdır. Bu desteğe bebek 2000 gr ağırlığa ulaşıncaya kadar devam edilmesi önerilmektedir (46, 47).

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ

Tarihçe

İlk olarak 1942’de Terry yedi prematüre bebekte göz arkasındaki damarsal değişiklikleri retrolental fibroplazi olarak tanımlamış, daha sonra 1952’de retrolental fibroplazinin oksijenle ilgisinden bahsedilmeye başlanmıştır (48). 1950’li yıllarda ilk PR epidemisi yaşanmış ve 1943-1953 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerin’de PR sonucu yaklaşık 7000 bebekte körlük geliştiği saptanmıştır (49). O yıllarda prematüre bebekleri etkileyen bu epidemik körlüğün etyolojisinde ışığa maruz kalma, enfeksiyon, anoksi, anemi, elektrolit düzensizliği, demir eksikliği, hormon eksikliği, hiperkapni gibi faktörler suçlanmıştır (48). Cross (50) önlenebilen her bir körlük vakasına karşılık olarak, yetersiz oksijenden kaynaklanan yaklaşık 16 bebek ölümü görüldüğünü ifade etmiştir. 1960’lı yıllarda yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımının tekrar serbestleşmeye başlaması, indirekt oftalmoskopun kullanımının rutine girmesi ile retinopatinin daha hafif tiplerinin teşhis edilebilmesi ve neonatolojideki gelişmeler neticesinde çok küçük yenidoğanların hayatta kalma şansının artması sonucu retinopati insidansında tekrar artma başlamıştır (51). 1970’li yıllarda umbilikal artere yerleştirilen kateterle arter kanındaki gazlara bakılmaya başlanması prematürelere oksijen konsantrasyonunun ayarlanmasını sağlamıştır. 1980’li yıllarda transkutan oksijen monitörizasyonu kan oksijen konsantrasyonu sürekli izlenebilmiştir. Fakat gelişen yeniliklere bağlı olarak kullanılan oksijen dikkatli olarak monitörize edilse de 1970’li yıllarda ikinci epidemik dönem yaşanmıştır. Tüm bu gözlemler hastalığın etyolojisinde arteryel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin de olduğu fikrini desteklemiştir. Bu gelişmelerin ışığında PR gelişimi ile düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftası arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (52). 1980 ve 1990 yılları hastalık komplikasyonlarında anlamlı azalmanın görüldüğü, vitamin E desteği, kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon, yeterli oksijen desteği, bebek odasının ışığının azaltılması gibi koruyucu ve durdurucu tedavilerle ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı yıllardır. Yine bu yıllarda, retrolental fibroplazi olarak adlandırılan hastalık prematüre retinopatisi olarak adlandırılmaya başlanmıştır.

Epidemiyoloji

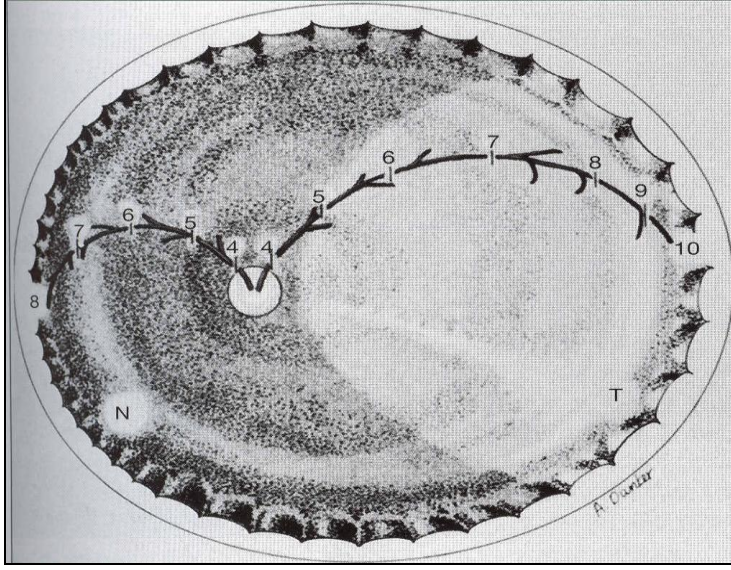
Prematüre retinopati 33. gebelik haftasından önce doğan bebekleri veya daha geç doğmuş olup şiddetli hastalık (sepsis, nekrotizan enterokolit) geçiren veya uzun süre oksijen tedavisi alan bebekleri birincil olarak etkilemektedir. Aynı zamanda hastalık doğum tartısı

<1500 gr olan bebeklerin %27-40'ında görülmektedir (53-55). Son yıllarda çoğul gebelikler nedeni ile artan prematüre doğum sıklığı ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde yaşam sınırının 23. gestasyonel haftaya inmesi, özellikle son 15 yılda PR insidansının, başlangıç zamanının ve ilerleme oranının değişmesine yol açmıştır. Ne yazık ki PR günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir ve hastalık çocuklarda görülen körlüklerin 3. en sık nedenini oluşturmaktadır (56). 1948-1954 yılları arasında A.B.D. ve daha az olmak üzere Doğu Avrupa'da PR epidemik olarak görülmüştür. 1950'li yıllarda yapılan birçok çalışma ile hastalığın kontrolsüz oksijen kullanımından kaynaklandığının anlaşılması üzerine, 1960'ların başında oksijen kısıtlamasına gidilmiş ve hastalığın görülme sıklığı azalmıştır. Yine 1960'larda, takip eden yıllar içinde oksijen kullanımının tekrar serbestleşmeye başlaması, indirekt oftalmoskopun kullanıma girmesi ve neonatolojideki gelişmeler sayesinde küçük bebeklerin yaşatılabilmesi sonucu hastalığın görülme sıklığı artmıştır. Campbell ve ark. (57) YYBÜ'de inceledikleri ve çalışmaya aldıkları 2484 bebekten 72 tanesinde (%2,9) akut PR gelişimini göstermişlerdir. PR gelişen 72 bebeğin 60'ının (%83) <1500 gr olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada <1000 gr bebeklerde akut PR insidansı (%28), 1001-1500 gr arasında olan bebeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla (%10,1) bulunmuştur. PR'ye sekonder olarak gelişen körlük insidansına baktığımızda ise Campbell ve ark. (57) 2484 bebek ile yaptıkları çalışmada bu oran <1000 gr bebeklerde %4,5, 1000-1500 gr arasındaki bebeklerde ise %1,2 olarak bulunmuştur. Phelps (58) 1979 yılında A.B.D.'de yaklaşık 546 bebekte PR'ye bağlı körlük görüldüğünü ifade etmiştir. Fielder ve ark. (59) doğum tartısı ≤ 1700 gram olan 572 bebekte yaptıkları çalışmada akut PR insidansını %50,9 olarak tespit etmişler ve hastalığın insidans ve şiddetinin doğum ağırlığı ve gebelik yaşı azaldıkça arttığını ifade etmişlerdir. Yenidoğan yoğun bakım hizmeti verilen düşük ve orta gelirli ülkelerde düşük doğum ağırlıklı bebekler yaşatılabilirken PR açısından yerleşmiş tarama, takip ve tedavi programlarının olmaması nedeniyle PR potansiyel olarak önlenemez olmasına rağmen önemli bir körlük nedeni haline gelmiştir. Bu durum PR'nin üçüncü epidemisi olarak adlandırılmaktadır. Daha büyük gestasyonel yaşa ve ağırlığa sahip bebeklerde eşik hastalık gelişiyor olması bu ülkelerde tarama kriterlerinin Amerika, İngiltere ve Almanya gibi gelişmiş ülkelerin tarama kriterlerinden farklı olması gerektiğini düşündürmektedir (60). Türkiye genelinde PR insidansını bildiren bir çalışma henüz mevcut değildir. Kavuncuoğlu ve ark. (61) yaptıkları çalışmada 2005 yılında gördükleri <1500 gr ve <32. gestasyon haftasından önce doğan tüm olguları ve risk taşıyan, gestasyon yaşına göre küçük prematüre olguları çalışmaya almışlardır. 1379 hastada PR insidansını %23 olarak bildirmişlerdir. Akman ve

ark.(62) <37 haftalık doğan 801 bebeği PR gelişimi açısından taramışlar ve 32 haftanın altındaki 348 bebeğin 176 (%50,9)'sında PR saptamış ve bunların 41(%11,8)'ini tedavi etmişlerdir. 32-34 gestasyon haftası arasında doğan 335 bebekten 83 (%25) 'ünde PR görülmüş ve bunların ise 11(%3,1)'i tedavi edilmiştir. 34 haftanın üzerinde doğan 98 bebekten 9 (%9,1)'unda PR saptanmış ve bunların tedavi gereksinimi olmamıştır. Acunaş ve ark. (10) Trakya bölgesindeki riskli bebeklerin izlendiği yenidoğan yoğun bakım ünitemizde 1998-1999 yılları arasında yapmış oldukları çalışmada 36 haftadan küçük 81 prematüre yenidoğanı kapsayan çalışmada PR insidansını %14,8 olarak bildirmişlerdir.

Patofizyoloji

Embriyonik retina fetal gelişimin 4. ayına kadar avaskülerdir. Bu dönemde gelişen lens ve ön segmenti hyaloid arter besler. Hyaloid arter başlangıçta hiçbir yan dal vermediği için gelişmekte olan retina ise koroid damarlarından difüzyonla beslenir. Fetusta retinal damarların gelişimi gestasyonun 16. haftasında başlar. Bu dönemde mezenkimal kökenli“spindle” hücreler çoğalarak peripapiller alandan sinir lifi tabakasına doğru göç eder. Bu hücreler nöroglial hücreler olup, görevleri retina damar yapısı gelişene kadar retinaya enerji sağlamaktır. Bu hücreler retinanın gelişimi tamamlandıktan sonra kaybolur. “Spindle”hücrelerin ardında primitif endotel hücreler olan artçıl hücreler bulunur. Bu hücreler mezenkim kökenli hücrelerin posterior kenarında gelişen primitif immatür kapiller ağdan oluşur ve zamanla lümen kazanıp retinal damarları oluşturur. PR'nin patogenezinde rol oynayan neovaskülarizasyonun esas kaynağını bu hücreler oluşturur. Ancak bu hipotezi desteklemeyen, retina damarlarının primitif avasküler retinadaki anjioblastlardan kaynaklandığını savunan yazarlar da mevcuttur (63). Bu şekilde 16. gestasyon haftasında oluşmaya başlayan damarlar perifere doğru ilerleyerek optik diskten ora serrataya doğru göç ederler. 36. gestasyon haftasında nazalde ora serrataya, temporalde ise ekvatora ulaşırlar. Damarlar temporal ora serrataya gestasyonun 40. haftasında ulaşırlar. Bu nedenle prematüre bebeklerde doğum anında retina tam vaskülarize olmayıp, bu bebeklerde doğumdaki gestasyon haftasına göre genişliği değişen periferik avasküler zon mevcuttur (Şekil 1) (64).



Şekil 1. İnsanlarda damar gelişiminin aylara göre şematik çizimi

Gestasyonun 4. ayında optik diskten büyüme başlayan damarlar nazal ora serrataya 8. ayda, temporal ora serrataya ise doğumdan kısa süre sonra ulaşırlar.

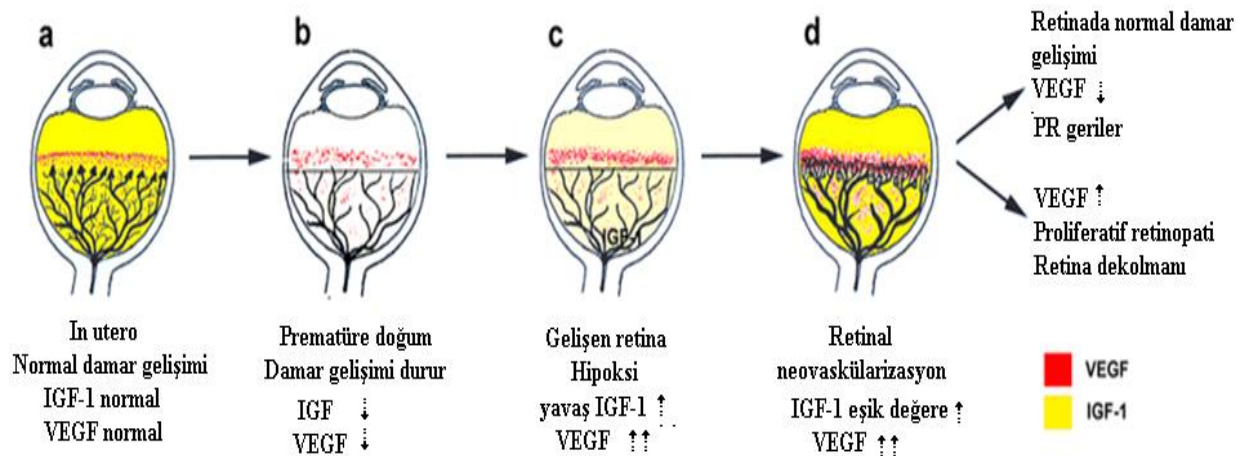
Prematüre retinopatisi patogenezi henüz tam anlaşılammıştır, hücrel ve moleküler düzeyde araştırmalar günümüzde artarak devam etmektedir. Prematüre retinopatisi faz 1 ve faz 2 olmak üzere iki fazdan oluşan bir hastalıktır. Bu iki faz birbirinin ayna görüntüsü olup, faz 1 hiperoksiye bağlı olarak retinal vaskülarizasyonun inhibisyonunu, faz 2 ise kan damarlarının anormal proliferasyonunu içerir. Her iki fazda da çeşitli mediatörler rol oynar. Faz 1’de mediatörlerin eksikliği, faz 2’de ise fazlalığı söz konusudur (63,65).

Faz 1: PR’nin ilk fazında prematüre bebeğin doğum sonrası maruz kaldığı hiperoksi nedeni ile intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyonda duraklama, damarlarda vazooobliterasyon ve kayıp görülür. Akciğerleri immatür olarak doğan yenidoğanlara yenidoğan ünitelerinde uygulanan oksijen destek tedavisi prematüre bebeğin karşılaştığı hiperoksinin nedenlerinden birisidir. Ayrıca anne karnında 22-24 mmHg arteryel oksijen basıncına sahip olan fetüsün doğar doğmaz 70-90 mmHg arteryel oksijen basıncına mağruz kalması ile de rölatif bir hiperoksi oluşur. Bu hiperoksik ortamlar nedeni ile vasküler gelişimi yavaşlayan retina ise doğum sonrası gelişimini sürdürmeye devam eder, metabolik olarak aktif hale gelir; fakat vaskülarizasyonu bozulduğu için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik olur. Retinanın karşılaştığı hipoksi ise 2. fazı başlatır. Faz 1 doğum ile postmenstrual 32-34. gestasyonel haftalarda görülür (63,65).

Faz 2: Postmenstrual 32-34. haftalarda görülen bu faz, hipoksinin indüklediği retinal neovaskülarizasyon fazıdır. Faz 1’de prematüre bebeğin karşılaştığı hiperoksik ortamın

sonucunda ortaya çıkan retinal hipoksi, bir takım mediatörlerin salınımına ve retinal neovaskülarizasyona yol açar. PR’de görülen bu neovaskülarizasyon fazı diabetik retinopati gibi proliferatif retinopatilerde görülenlere benzemektedir. Neovaskülarizasyon PR’de vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Oluşan yeni damarlar zayıf olup, sızıntı ve körlüğe yol açabilen traksiyonel retina dekolmanına yol açabilir. Eğer prematüre doğum sonrası vaskülarizasyon normal bir şekilde devam eder ve retinada hipoksi görülmezse neovaskülarizasyon ve sonrasında görülebilen retina dekolmanı engellenmiş olur. Tüm bunların başarılabilmesi ve anlaşılabilmesi için bu iki fazda rol alan mediatörleri anlamak gerekmektedir. PR’de rol oynayan mediatörler oksijene bağımlı ve oksijene bağımlı olmayan olarak iki gruba ayrılabilir. “Vascular Endothelial Growth Factor” (VEGF) oksijene bağımlı faktör iken, “Insulin Like Growth Factor-1”(IGF-1) oksijenden bağımsız bir faktördür (63,65).

Vascular endothelial growth factor–oksijen ve Faz 1 prematüre retinopati: VEGF oksijene duyarlı bir sitokin olup başlangıçta vasküler permeabilite faktörü, daha sonra da vasküler proliferatif faktör olarak isimlendirilmiştir (66,67). Retinal neovaskülarizasyon için VEGF’nin gerekliliği ilk kez proliferatif retinopatilerde fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonrasında ortaya çıkarılmıştır (68). Bu faktörün salınımı hiperoksiye bağlı olarak PR’nin ilk fazında baskılanırken, hastalığın 2. fazında retinal hipoksiye bağlı olarak sentezi artar ve retinal neovaskülarizasyon oluşur. Prematüre bebeğin maruz kaldığı hiperoksi VEGF mRNA sentezinin inhibisyonuna ve VEGF salınımının azalmasına yol açarak normal vasküler gelişimi bloke eder ve immatür retinal kan damarlarında vazooobliterasyon ve kayıp görülür (69) (Şekil 2).



Şekil 2. Prematüre retinopati gelişim mekanizması (69)

Insulin Like Growth Factor-1 ve Prematüre Retinopati: Retinal kan damarlarının gelişiminde VEGF ve oksijenin oynadığı önemli role rağmen hastalığın patogenezinde başka kimyasal mediatörlerin de görev aldığı bilinmektedir. VEGF inhibisyonu ile PR'nin 2. fazı tamamen inhibe edilememektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda hiperoksi PR'nin ilk fazında görülen vazooobliterasyondan kesin olarak sorumlu tutulmaktadır fakat destek oksijenin kontrollü kullanılmasına rağmen hastalık düşük gestasyonel yaşa sahip bebekler yaşatıldıkça sorun olmaya devam etmektedir. Bu durum da prematüriteyle ilgili faktörlerin de hastalıkta etkili olduğunu düşündürmektedir.

Insulin Like Growth Factor-1 ve Faz 1 Prematüre Retinopati: IGF-1 ve 2 gebelik süresince fetüsün büyüme ve gelişimi için oldukça önemlidir. İlk trimesterde embriyolojik sıvılarda bulunan bu hormonların düzeyi üçüncü trimesterde belirgin bir biçimde artış göstermektedir. Fetal kordosentezlerde gestasyonel yaş ve fetüsün boyutları arttıkça özellikle IGF-1 konsantrasyonunun (IGF 2 ile kıyaslandığında) arttığı gösterilmiştir (70). Üçüncü trimesterin erken dönemlerinde gerçekleşen prematüre doğumlar sonrasında bebeklerin serumlarında maternal kaynaklı IGF-1 düzeylerinde azalma görülür. Prematüre bebekler matürlerle kıyaslandığında yeterli miktarda IGF-1 sentezleyemezler ve bu nedenle prematüre bebeklerde doğum sonrası IGF-1 düzeylerindeki artış oldukça yavaş seyreder. Bu durum prematüre bebeklerdeki asidoz, hipotroksinemi, sepsis ve beslenme problemleri ile açıklanabilir. Erken neonatal dönemde IGF-1'in yetersizliği vasküler gelişimde bozukluk (faz 1) ve takip eden retinal proliferasyonla karakterizedir (71).

Vascular Endothelial Growth Factor –Oksijen ve Faz 2 Prematüre Retinopati: Birinci fazda görülen vazooobliterasyon ve takip eden hipoksi sonrasında, retinada 12saat içinde VEGF mRNA sentezinde artış görülür. Artmış sentez neovaskülarizasyon oluşumuna kadar devam eder. Bu reaksiyonlar ganglion hücre tabakası ve iç nükleer tabakada astrosit ve müller hücrelerinde gerçekleşir. PR olan bir bebekte artmış VEGF konsantrasyonları tespit edilmiştir (72). PR için yapılan hayvan deneylerinde VEGF'nin, anti-VEGF'lerle inhibisyonunun retinal neovaskülarizasyonu engellediği gösterilmiştir (73,74).

Insulin Like Growth Factor-1 ve Faz 2 Prematüre Retinopati: IGF-1'in rolü PR'nin proliferatif fazının oluşturulduğu farede gösterilmiştir. Faredeki retinal neovaskülarizasyonda, IGF-1 reseptör antagonisti ile VEGF cevabı etkilenmeden gerileme görülmüştür (75).

Risk Faktörleri

Prematüre retinopati multifaktöriyel bir hastalık olup, daha çok küçük ve hasta bebeklerde görülür. Son zamanlardaki önleme ve tedavi programlarındaki gelişmelere rağmen, neonatolojideki modern tedavi yöntemleride giderek gelişmektedir, buna paralel olarak PR insidansı da gittikçe artmaktadır. 1950'lerin ortalarına kadar PR gelişmesindeki en önemli risk faktörünün oksijen tedavisi olduğu düşünülmeye rağmen, PR patofizyolojisinin anlaşılmasına başlamasıyla oksijen tedavisi daha az önemli hale gelmiştir. Yapılmış olan birçok çalışmada düşük doğum ağırlığı ve prematüreliliğin en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Ancak bunların yanında başka risk faktörleri üzerinde de durulmuştur (76).

Gebelik yaşı: Gebelik yaşı küçüldükçe, PR görülme sıklığı artmaktadır (77). Yapılan çalışmalarda gebelik yaşı 25 haftadan küçük bebeklerde PR görülme sıklığı %95 iken (78), 28 haftadan önce doğan bebeklerde sıklık %64,2, 28 haftadan sonra doğan bebeklerde ise bu oran %13,9'a kadar gerilemektedir (76).

Doğum ağırlığı: Doğum ağırlığı azaldıkça PR sıklığı artmaktadır. Doğum ağırlığı 1000 gr'dan az olan bebeklerde PR tedavisi için yapılan lazer fotokoagülasyon oranı %45,8 iken 1500-1999 gr aralığında doğan bebeklerde bu oran %19,4'tür (79).

Büyüme geriliği: SGA (small-for-gestational age; bebeğin gebelik yaşı için doğum ağırlığınının 10. persentil altında olması) bebekler AGA (appropriate-for-gestational age; gebelik yaşına uygun) olan bebeklere göre PR gelişmesi ve ileri evre PR gelişmesi açısından daha yüksek risk altındadır (80).

Çoğul gebelik: Doğal yol veya yardımcı üreme teknikleri ile doğan bebekler arasında PR gelişimi veya ileri evre PR gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (81). Başka bir çalışmada doğum ağırlığı ve gebelik yaşı kontrol edildiğinde evre 3 PR ve daha ileri evre PR açısından tekil bebeklere oranla anlamlı bir fark bulunamamıştır (82).

Maternal preeklampsi: Yapılan bir çalışmada maternal preeklampsinin PR gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (77). Yapılan başka bir çalışmada maternal preeklampsi ve PR arasında ilişki gösterilememiştir (83).

Cinsiyet, ırk, etnik faktörler: Yapılan çalışmalarda cinsiyet, PR gelişmesinde anlamlı bir fark yaratmazken, bir çalışmada Afrika kökenli Amerikalı bebeklerde PR anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (77,78). Asyalı bebeklerde ve erkeklerde PR'nin daha ağır gittiğini bildiren yayınlar vardır (84).

Oksijen tedavisi: 1942'de Terry retrolental fibroplazinin sebebi olarak oksijen tedavisinin önemini vurgularken 1950'nin ortalarına kadar fazla oksijen uygulanmasının PR

için en önemli risk faktörü olduğu düşünülmekteydi (48). Ancak PR patofizyolojisi daha iyi anlaşılmaya başlandıkça oksijen tedavisinin önemi azalmasına rağmen birçok çalışmada en önemli risk faktörleri arasındaki yerini yine de korumaktadır. Neonatal yaşamın erken dönemlerinde uygulanan oksijen tedavisinin PR riskini artırdığını gösteren çalışmalar vardır (77,79). Oksijen tedavisinin uygulanma süresi de PR gelişiminde uzun zamandır kabul görmüş bir risk faktörüdür. Daha kısa süreli ve daha düşük konsantrasyonlarda oksijen uygulaması özellikle yüksek riskli hasta gruplarında PR sıklığında belirgin azalma sağlamıştır. Doğumla birlikte monitorizasyona başlama, hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması, PR gelişimi ve sıklığının azaltılması açısından önemli koruyucu faktörlerdendir (85). Ancak oksijen, hastalığın gelişiminde tek başına etkili bir faktör değildir ve beraberinde diğer risk faktörlerinin bulunması önemlidir (77).

Hipokarbi veya hiperkarbi: Prematüre retinopatisi gelişiminde hipokarbi veya hiperkarbinin rolü ile ilgili olarak birbiriyle çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada PR gelişiminde hipokarbinin riski artırdığı gösterilmiştir (3). Başka bir çalışmada ise hiperkarbinin PR riskini artırmadığı gösterilmiştir (86).

Ventilatör tedavisi: Yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı ve gebelik yaşı kontrol edildiğinde uzamış ventilatör tedavisinin anlamlı olarak PR'yi artırdığı gösterilmiştir (76). Başka bir çalışmada ise PR ile ventilatör tedavisi arasında ilişki saptanmamıştır (83).

Antenatal steroid tedavisi: Antenatal steroidlerin klinikte kullanımı PR'nin hem gelişimine karşı, hem de ileri evre PR'ye karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (87). Ancak başka bir prospektif çalışmada antenatal steroidlerin ileri evre PR riskini azalttığı gösterilmesine rağmen istatistiksel değerlendirilmeleri anlamlı çıkmamıştır (78).

Postnatal steroid tedavisi: Kronik akciğer hastalığına yönelik postnatal steroid kullanımının PR sıklığı üzerine olumsuz etkisinin olduğu bildirilmektedir (88). Hayatın ilk üç haftasından sonra kullanılmaya başlanan ve iki hafta ve daha uzun süren steroid tedavisinin PR sıklığını anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (78).

Surfaktan tedavisi: Yenidoğanda RDS tip 1'in tedavisinde kullanılan surfaktan tedavisinin PR sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (77,89). Ancak yayınlanan Cochrane veri analizinde ise PR riskinin de ileri evre riskinin de surfaktan tedavisi ile ilişkisi gösterilememiştir (90).

Patent duktus arteriozus ve prostaglandin sentetaz inhibitörleri: Prematüre retinopatisi olan bebeklerde, patent duktus arteriozus (PDA) insidansı PR olmayan

bebeklerden anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur (77). PDA'ya yönelik olarak profilaktik indometazin kullanımının 500-1000 gr ağırlığındaki yenidoğanlarda PR gelişimi üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisi saptanamamıştır (91).

Kan transfüzyonları: Kan tranfüzyonları ve kan değişimleri de araştırılmış olan risk faktörlerindedir. Yapılan bir çalışmada kan transfüzyonunun PR riskini artırmadığı gösterilirken yine aynı çalışmada kan değişiminin PR gelişmesinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (83). Ancak başka bir çalışmada ise transfüzyonun anlamlı bir risk faktörü olduğu kaydedilmiştir (76).

Rekombinan eritropoetin tedavisi: Rekombinan eritropoetin tedavisinin PR riskinde ve ileri evre PR gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (92, 93).

Erken dönemde ışıktan kaçınma: Işığın PR gelişimi üzerine olan etkisi hastalığın tanımlanmasından beri tartışılan bir konudur. Ancak retinanın ışıkla karşılaşmasını azaltarak yapılan bir çalışmada ve geniş kapsamlı bir metaanalizde ışıkla karşılaşmanın PR sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (94, 95).

Serum bilirubin düzeyleri: Bazı çelişkili klinik sonuçlara rağmen iki büyük çalışmanın birinde antioksidan özelliği olan bilirubin düzeyleri ile PR arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiş (96), ancak başka bir çalışmada ise Evre 3-4 PR ile yüksek bilirubin düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (97).

Fototerapi: Yapılan bir çalışmada fototerapinin PR gelişimi için önemli bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (83).

Bronkopulmoner displazi: Bronkopulmoner displazi olan bebeklerde daha ileri evre PR geliştiği gösterilmiştir (77).

Vitamin A: Prematüre retinopatisi patogenezinde gelişmekte olan retinaya serbest radikallerin oksidatif zedelenmesi de rol oynayabilir. Bu nedenle A vitamininin antioksidan özelliği açısından yapılan bazı çalışmalarda ve kronik akciğer hastalığına yönelik verilen A vitamini tedavisinin sonucu olarak PR'de belirgin bir azalma gösterilememiştir (98,99).

Vitamin E: Prematüre bebeklerde plazma vitamin E değerleri düşüktür ve E vitamininin antioksidan özelliklerinin gelişmekte olan retinanın serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (100). Ancak çelişkili sonuçlara ulaşan metaanalizler bile söz konusudur (101,102). Sonuç olarak PR gelişimini önleme amaçlı E vitamin desteği önerilmemektedir.

İnositol: Serum inositol düzeylerinde düşüklük PR sıklığında artış ile ilişkilidir. İnositol desteği ciddi PR'nin önlenmesine yardımcı olabilir (103).

Nekrotizan enterokolit: Nekrotizan enterokolit'in PR gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir (83). Başka bir çalışmada ise PR için cerrahi uygulanan ve uygulanmayan bebeklerde NEK insidansı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (77).

Sepsis: İleri evre PR gelişen bebeklerin daha fazla sepsis geçirdikleri gösterilmiştir (77). Ancak başka bir çalışmada sepsisin PR insidansını etkilemediği görülmüştür (83).

İntraventriküler kanama: İleri evre PR gelişen bebeklerde intraventriküler kanama (İVK) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (77).

Erken Dönemde Hızlı Kilo Alımı ve IGF-1, İnsulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3): PR gelişimi yapılan çalışmalarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi ve doğum sonrası erken ve hızlı kilo alımı ile ilişkili gözükmektedir (104-106).

Fungal enfeksiyon: Yapılan bir çalışmada kandidemisi olan PR olgularında daha sıklıkla eşik PR ve cerrahi gereksinimi görülmüştür. Bu olgularda laser fotokoagulasyon tedavisine yanıt düşük bulunmuştur (107).

Trombositopeni: Yapılan bir çalışmada trombositopeni gelişen olgularda PR sıklığının arttığı saptanmıştır (108). Ayrıca literatürde trombositlerden salınana mediatörlerin VEGF salınımını arttırarak vasküler proliferasyonu arttırdığını böylece PR gelişimine etkisi olduğunu öne süren çalışmacılar vardır (109).

Genetik: Son yıllarda PR gelişiminin genetik kontrolüne yönelik çalışmalar artmaktadır. Retina vaskülarizasyonunun gelişimi genetik kontrol altındadır ve bu işleyişteki VEGF üretiminde oluşan herhangi bir eksikliğin PR gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (110,111).

Hipotansiyon: Hipotansiyonun PR gelişimini arttırdığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (112).

Sınıflandırma

1984'te 11 ülkeden 23 oftalmolog tarafından oluşturulan bir komite Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırması'nı (International Classification of Retinopathy of Prematurity, ICROP) gerçekleştirdiler (113). Bu sınıflandırma 4 parametre içeriyordu:

1. Yerleşim alanı
2. Tutulum miktarı
3. Vasküler proliferasyon evresi
4. Artı hastalık varlığı

1987'de gelişen cerrahi tekniklerin ışığında PR geç evrelerini ayrıntılı olarak tanımlamak için ikinci bir uluslararası komite toplandı (114). 2005 yılında ise agresif posterior PR ve artı öncesi hastalığın tanımının yapıldığı ve zon 1'in sınırlarına açıklık kazandıran uluslararası üçüncü komite toplandı (115). Buna göre;

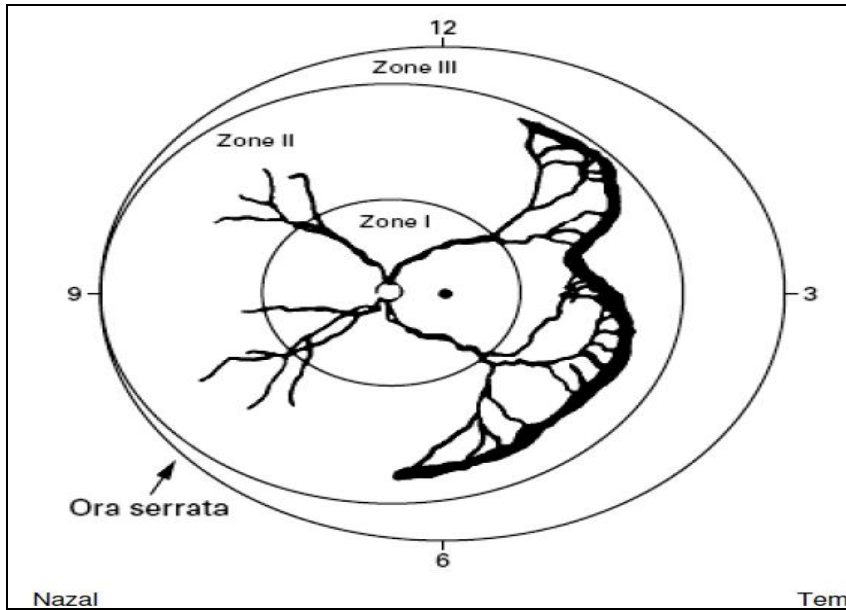
Yerleşim alanına göre sınıflama 3 zonda değerlendirilir (Şekil 3):

Zon 1: optik disk merkezli, yarıçapı optik disk ve fovea arasındaki mesafenin iki katı olan daire şeklindeki saha; (Şekil 3)

Zon 2: nazal ora serrata ve temporal ekvatora uzanan Zon 1'in etrafındaki konsantrik saha, posterior ve anterior olarak tekrar ikiye bölünebilir; (Şekil 3)

Zon 3: süperior, inferior ve temporal retinadaki yarım ay şeklindeki saha olarak adlandırılmıştır (Şekil 3).

Posterior Zon 2'de ve Zon 1'de görülen PR tipik olarak en ciddi şekli olarak kabul edilir ve acil tedavi gerektirir (116).



Şekil 3. Prematüre retinopatisi yerleşim alanları (115)

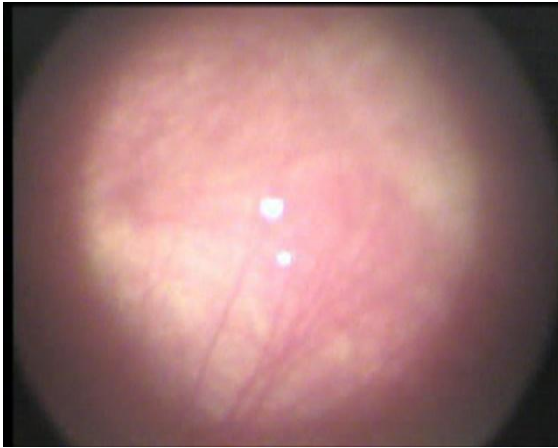
Vasküler proliferasyon evresi: Evre 1 ve Evre 2 hafif PR olarak tanımlanırken bu iki evre Evre 3'e ilerleme göstermezse, genellikle görmeyi engelleyici bir sekel bırakmadan iyileşir. Evre 3, 4 ve 5 PR'de görme kaybı, hatta körlük riski yüksektir (115) (Tablo 5).

Tablo 5. Prematüre retinopati vasküler proliferasyon evresi ve klinik bulgular (115)

Evre	Klinik bulgu
Evre 1	Demarkasyon hattı
Evre 2	Kabarıklık (Ridge)
Evre 3	Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon
Evre 4	Subtotal retina dekolmanı 4A- Ekstrafoveal 4B- Fovea'yı içeren
Evre 5	Total retina dekolmanı

Evre 1: Demarkasyon hattı

PR'nin ilk patognomonik oftalmoskopik bulgusudur. Anterior avasküler retinayı posterior vasküler retinadan ayırır. Bu hat düz beyaz bir çizgi şeklinde retina düzleminde yer alır. Bir çok vakada damarların anormal dallanması yada açılanması bu hatta kadar ilerler (Şekil 4) (115).



Şekil 4. Evre 1. Demarkasyon hattı

Evre 2: Kalkık kenar (Ridge)

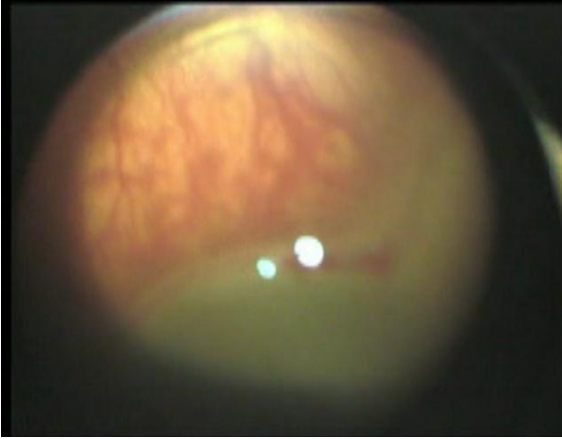
Evre 2'de, evre 1'deki demarkasyon hattı büyür, yükseklik, genişlik kazanır, bir hacim kaplar ve göz içinde sentripedal uzanım gösterir. Kenar beyaz veya pembe olabilir, damarlar kenara girmek için retina yüzeyinden ayrılabilir. "Patlamış mısır" lezyonları adı verilen küçük yeni damar demetleri kalkık kenar gerisinde yerleşebilir, ancak kenara yapışık değildirler. Kenar yüzeyinden fibrovasküler büyüme olmayışı bu evreyi evre 3'ten ayırır (Şekil 5) (115).



Şekil 5. Evre 2.Kalkık kenar

Evre 3: Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon

Kalkık kenarın arka ve iç kenarının devamında yer alır. Proliferasyon arttıkça kenar yüzeyinde pürüklü bir görünüm yaratır. Evre 2'deki gibi damarlar kenara girmek için retina yüzeyinden ayrılabilir, retinoskizis veya retina dekolmanı ile bu karışabilir. Retina yüzeyinden kalkık retinal damarların varlığı tek başına retina dekolmanı oluşturmaz, fakat vitreus traksiyonu varlığını gösterir. Evre 3'ün şiddeti hafif, orta ve şiddetli olmak üzere vitreye uzanan ekstraretinal fibrovasküler doku yaygınlığına göre sınıflandırılabilir (Şekil 6) (115).



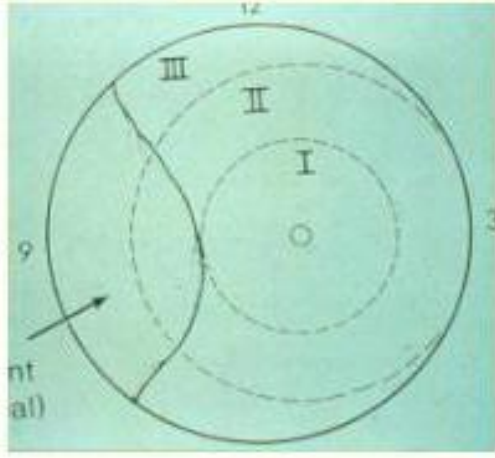
Şekil 6. Evre 3.Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon

Evre 4: Subtotal Retina Dekolmanı

Evre 3 bulgularına ek olarak parsiyel retina dekolmanı ile karakterizedir. En sık retina dekolmanı traksiyonel özelliindedir, ancak bazen aktif komşu evre 3'teki neovaskülarizasyondan eksudatif sıvı efüzyonu sonucu eksudatif dekolman da gelişebilir. Bu evre iki alt gruba ayrılır (115).

Evre 4A: Ekstrafoveal retina dekolmanı

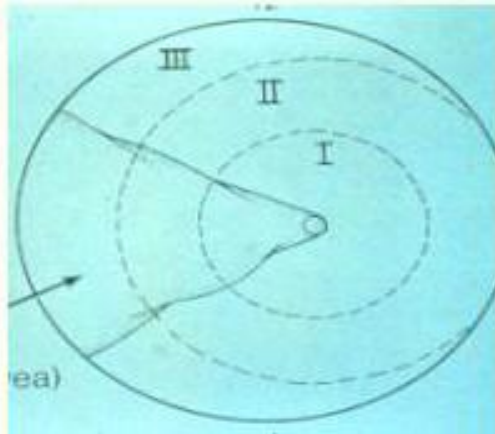
Tipik olarak bu konkav traksiyonel tipte bir dekolmandır ve periferde santral makulayı tutmadan oluşur. Genelde bu dekolmanlar ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonların olduğu, vitre traksiyonu olan alanlarda meydana gelir. Bu dekolman evre 3 hastalığının olduğu herhangi bir alanda başlayabilir ve makulada kalkmaya yol açmadan 360° yayılabilir. Arka kutba yayılım olmadığında prognoz anatomik ve görsel açıdan göreceli olarak iyidir ve sıklıkla bu periferik dekolman alanları kendi kendilerine yatışırlar ve makula fonksiyonunu etkilemezler (Şekil 7) (115).



Şekil 7. Evre 4A. Ekstrafoveal, parsiyel retinal ayrışma.

Evre 4B: Foveayı Tutan Subtotal Retina Dekolmanı

Bu evre 4A'nın yayılımını izleyerek yada optik diskten zon 1'e, 2'ye ve 3'e doğru katlantı şeklinde yayılarak meydana gelebilir. Evre 4 foveayı tuttuğu anda iyi görme keskinliğinin tekrar elde edilme prognozu kötüdür (Şekil 8) (115).



Şekil 8. Evre 4B. Foveaya ulaşmış parsiyel retinal ayrışma

Evre 5: Total Retina Dekolmanı

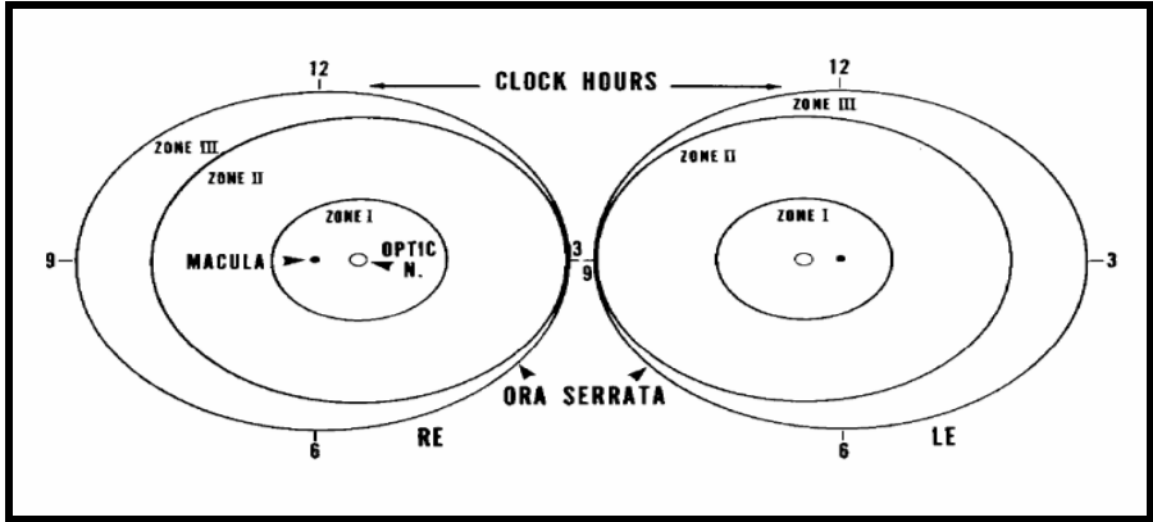
Görsel olarak her zaman huni şeklindedir. Huni ön ve arka bölümlere ayrılır ve huninin ön ve arka bölümünün açık yada kapalı olmasına göre dört alt gruba ayrılır. Eğer hem

önde hem de arkada açıksa konkav bir şekli vardır ve optik diske kadar uzanır. Hem önde hem de arkada darsa dekole retina lensin hemen arkasında yer alır. Daha seyrek görülen üçüncü bir tip ise huninin önde açık arkada dar olduğu tiptir. En az görülen huni tipi ise önde dar arkada açık olan tiptir. Dekolmanın tipi ultrasonografi (USG) ile belirlenebilir (Şekil 9) (115).



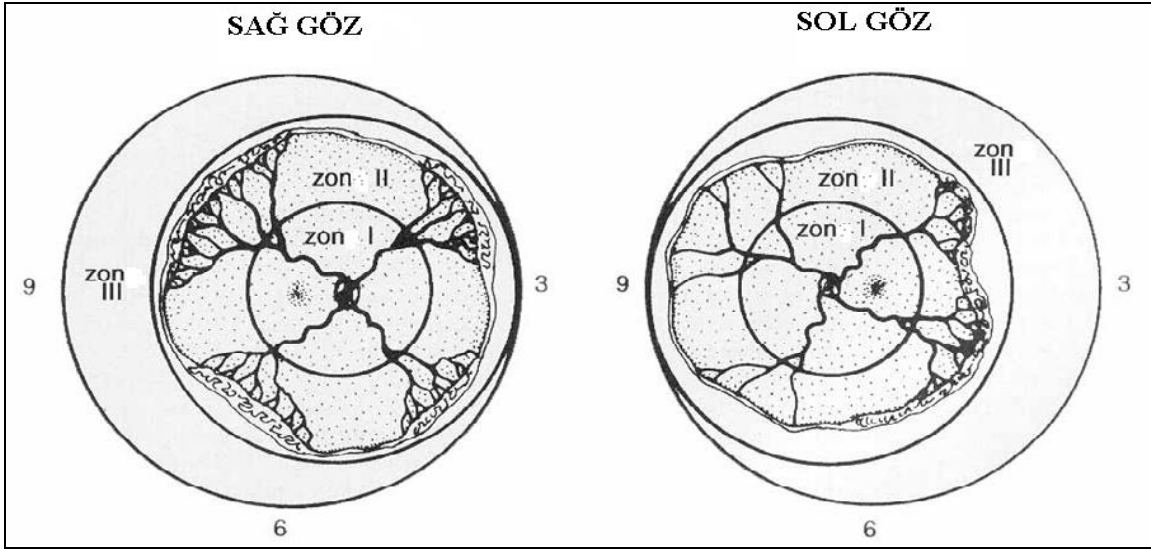
Şekil 9. Evre 5 ROP. Total retinal ayrışma.

Tutulum miktarı: Hastalığın yayıldığı alan 30°'lik meridyenler (saat kadranı) olarak ifade edilir (115) (Şekil 10).



Şekil 10. Prematüre retinopatisinin yerleşim alanları ve yayılımı (117)

Artı hastalık: Artmış venöz dilatasyon ve peripapiller retinal arteriyel damarların artmış kıvrımlanması PR'nin şiddeti konusunda ekstra bilgi sağlayabilir. Bu bulgularla birlikte iris damarlarının anormal genişlemesi ve kıvrımlanması, pupiller rijidite ve vitröz bulanıklık PR sınıflamasındaki “artı” hastalığı tanımlar (115) (Şekil 11).



Şekil 11. Eşik hastalık (118)

Eşik prematüre retinopatisi: ‘Artı’ hastalık varlığında bölge 1 veya 2’de en az beş devamlı veya sekiz kümülatif saat kadranı evre 3 PR varlığı “eşik” hastalık olarak tanımlanır (119).

Esik öncesi prematüre retinopatisi: “Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity”(ETROP) çalışmasına göre bu gözlerde oldukça aktif PR vardır ve erken dönemde tedavi edilmelidir (120).

Muayene Tekniği

Prematüre bebeğin muayenesi riskli bir işlemdir. Dilatasyon damlaları çok dikkatli kullanılmalıdır. Göz muayenesinden bir saat önce, beş dakika arayla 2-3 kez pupiller birer damla %0,5’lik sikloptolat ve %2,5’luk fenilefrin ile dilate edilir. Bu dozlar gerekirse muayeneden 30 dakika önce tekrarlanabilir. Muayeneden yarım saat önce aspirasyonu önlemek amacıyla bebeğin beslenmesi kesilir. Muayeneye başlamadan önce bebeğin hareketini kısıtlamak amacıyla bebek kundaklanır. Kapak spekulumunun veya skleral depresör kullanımının globa yaptığı basıya bağlı olarak gelişen okülo kardiak refleks sonucu bradikardi meydana gelebilir. Bu nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki muayene esnasında bebek monitörize edilmelidir. Gastrik distansiyon, kusma, taşikardi, hipertansiyon, nöbet, apne, mide salgısında azalma, geçici paralitik ileus, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi yan etkilerine karşı ve muayene sırasında dikkatli olmak ve canlandırmaya hazırlıklı bulunmak gereklidir (51, 121).

Tedavi

Prematüre retinopatisi, prematüre bebeklerde körlüğe neden olabilen bir durumdur. Bu nedenle hastalığın zamanında fark edilebilmesi, tedavinin etkili olduğu kısa zaman aralığını yakalayabilmek açısından önemlidir. Avasküler retinanın ablasyonu daha önceden kriyoterapi yöntemi ile yapıyorken, artık kriyoterapinin yerini lazer fotokoagülasyon yöntemi almıştır. Bu yöntemle istenilmeyen yapısal bozukluklar azaltılırken, fonksiyonel vizüel keskinlik de geliştirilebilmektedir (122). Diod lazer tedavisi kriyoterapiden daha etkili bir yöntemdir ve günümüzde ilk tercih edilen yöntemi olarak kriyoterapinin önüne geçmiştir. Kriyoterapi siddetli PR'de belirgin düzelme sağlasa da, %100 tedavi edici değildir, tedaviden 10 yıl sonra gözlerin %45'i ancak %10 veya daha az görür (123, 124). Yüksek riskli gözlerin daha erken evrede tedavi edilmesi, prognozuda da iyileştirmiştir (120). ETROP çalışması ile düzenlenen ve günümüzde kabul edilen tedavi kriterleri şu şekildedir:

- Eşik PR: “Artı” hastalık varlığında bölge 1 veya 2’de en az beş devamlı veya sekiz kümülatif saat kadranı evre 3 PR varlığı (119).
- Eşik öncesi tip 1: Bu gözlerde oldukça aktif PR vardır ve erken tedavi düşünülmelidir (116).
 1. Zon 1’de “artı” hastalık ile birlikte herhangi bir evrede PR
 2. Zon 1’de “artı” hastalık olsun veya olmasın evre 3 PR
 3. Zon 2’de “artı” hastalık ile birlikte evre 2 veya evre 3 PR
- Eşik öncesi tip 2: Bu gözler tip 1 eşik öncesi hastalığa veya eşik hastalığa ilerleme göstermediği sürece konservatif olarak takip edilebilir (120).
 1. Zon 1’de “artı” hastalık olmaksızın evre 1 veya evre 2 PR
 2. Zon 2’de “artı” hastalık olmaksızın evre 3 PR

Tedavi aralığı en fazla iki haftadır ve eşik hastalık belirlendikten sonra en erken sürede (2-3 gün içinde) tedavi uygulanmalıdır. Kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyon yöntemlerinin yanısıra halen araştırılmaya devam edilen yeni tedavi yöntemleri de mevcuttur. Bunlardan biri VEGF inhibitörlerini (bevacizumab) kullanarak retinal neovaskülarizasyonu bloke etmek amaçlı bir yöntemdir. Bu anti-VEGF tedaviler intravitreal enjeksiyon veya gözün önodasına enjeksiyon ile uygulanmaktadır. Bu tedavi yöntemi fotokoagülasyon yapılamayacak olan olgularda kullanılır örneğin; opak kornea veya lens, zayıf pupil dilatasyonu, bulanık vitröz sıvı gibi. Ancak bu yönteminde bazı dezavantajları mevcut olup, bunlar uzun dönem sistemik etkiler ve enjeksiyonun kritik zamanlamasıdır. Diğer bir yöntem ise uygun ve doğru geni

taşıyan oküler anti-VEGF gen transferinin intravitreal olarak enjeksiyonudur, ancak henüz insanlarda kullanılmaya başlanmamıştır (122,125-127).

Tarama, Tanı ve Takip

Prematüre retinopatisi, immatür retinal damarlarda oluşan, traksiyonel retinal ayrılmaya ve sonucunda fonksiyonel veya total körlüğe yol açabilen patolojik bir durumdur. Son zamanlarda lazer fotokoagülasyon kullanılarak yapılan periferel retinal ablasyon tedavisindeki gelişmeler ile PR'nin bu kötü görme ile ilgili bozukluklarının önüne geçebilmek mümkün hale gelmiştir. Ancak PR'nin bu ardışık olaylar halindeki gelişimi risk altındaki prematür bebeklerin uygun zamanlarda muayene edilerek PR değişikliklerini kalıcı hasara yol açmadan tespit etme gerekliliğini de beraberinde getirmektedir. Bu da PR tanı ve tedavisi için ilk muayene zamanı ve izleyen muayenelerin aralıklarını belirlemek için etkin bir program gerektirmektedir (128). Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin 2006 yılında yayınladığı revize edilmiş son bildiriye doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan veya gebelik haftası 32 haftadan küçük olan tüm yenidoğanların PR açısından taranması önerilmektedir. Doğum ağırlığı 1500-2000 gr arasında olup veya gebelik yaşı 32 haftadan büyük olup da, klinik durumu stabil olmayan, solunum veya dolaşım desteğine ihtiyaç duyan ve izleyen neonatoloji veya pediatri uzmanı tarafından yüksek riskli olduğu değerlendirilen yenidoğanlar için de PR taraması önerilmektedir (128). Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde, gelişmiş ülkelere oranla daha büyük doğum ağırlığı olan ve daha matür yenidoğanlarda ciddi PR gelişmekte olduğundan ve tedavi ihtiyacı ortaya çıktığından ülkeye ve topluma özgü tarama rehberleri oluşturulma ihtiyacı doğmaktadır. Şiddetli PR'nin başlangıcı, postnatal yaştan çok postmenstrüel yaşla daha iyi korelasyon gösterir. Bu durumda, gebelik yaşı daha küçük olan prematüre bebeklerde PR gelişmesi daha geç olmaktadır (2). Prematüre bebeklerde gelişebilecek PR'nin %99 güvenle tespit edilmesini sağlayacak ve potansiyel olarak travmatik muayene sayısını en aza indirecek gebelik yaşına göre en uygun ilk tarama muayenesi zamanı 2006 yılında Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Amerika Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Cemiyeti (AAPOS) ve Amerika Oftalmoloji Akademisi (AAO) prematüre hastalarda gebelik yaşına göre ilk muayenenin ne zaman olacağına ilişkin şemayı yayınlamışlardır (Tablo 6) (128).

Tablo 6.Doğumdaki gebelik yaşına göre önerilen ilk göz muayenesi zamanı (128)

Doğumdaki gebelik yaşı (hafta)	İlk muayene zamanı (hafta)	
	Postmenstrüel	Kronolojik
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

İlk muayeneden sonraki muayene sıklığına, izleyen oftalmolog tarafından retina bulgularına göre karar verilir. Muayene sıklığı hastanın bulgularına göre değişiklik gösterebilmekle birlikte, 1-2 hafta arasındadır (128).

Bir hafta veya daha kısa aralıklarla muayene:

1. Evre 1 veya 2 PR: Zon 1
2. Evre 3 PR: Zon 2

Bir veya iki hafta aralıklarla izlem:

1. İmmatür vaskülarizasyon: Zon 1-PR yok
2. Evre 2 PR: Zon 2
3. Gerileyen PR: Zon 1

İki hafta aralıkla izlem:

1. Evre 1 PR: Zon 2
2. Gerileyen PR: Zon 2

İki veya üç hafta aralıkla izlem:

1. İmmatür vaskülarizasyon: Zon 2-PR yok
2. Evre 1 veya 2 PR: Zon 3
3. Gerileyen PR: Zon 3

Zon 1 veya 2’de “artı” hastalığın bulunması durumunda gözlem yerine periferal ablasyon yapılması daha uygundur (129). Muayene ve takibin azaltılmasına veya sonlandırılmasına aşağıdaki bulgulara göre karar verilir (128):

4. Daha önce zon 1 veya 2'de PR olmaksızın zon 3'de retinal vaskülarizasyon tamamlanmışsa,
5. Tam retinal vaskülarizasyon varsa,
6. Eşik öncesi hastalık (zon 2'de evre 3 PR veya zon 1'deki herhangi bir evre PR'e karşılık gelir) yokken postmenstrüel yaşın 45 haftaya ulaşması,
7. PR'nin gerilemesi (reaktivasyon ve ilerleme gösterebilecek anormal vasküler doku kalmadığından emin olunmalıdır).

Takip; tedaviden sonra hastanın kliniğine göre 1-2 hafta ile 1-2 ay arasında değişir. PR gelişenlerde göz anomalisi (myopi, astigmatizm, anizometrop ve şaşılık) riski artmıştır. Bu olgular göz hekimi tarafından takip edilmelidir (129,130).

Komplikasyonlar

Prematüre retinopatisi oküler yapıların fizyolojik yapılarında değişiklik oluşturarak çeşitli hastalıklara (yüksek miyopi, anizometri, ambliyopi, katarakt, glokom gibi) yatkınlık oluşturur. Prematüre retinopatisi anormal rod fotoreseptör fonksiyonuna neden olmaktadır. Yeterli oksijen desteğinin sağlanamazsa fotoreseptör hasarı gelişir. Prematüre retinopatisi şiddeti arttıkça rod fotoreseptörlerinde fototransdüksiyon aktivasyonu daha fazla etkilenir. Fotoreseptörlerin enerji ve oksijen ihtiyacının artması retinal hipoksiyi artırarak prematüre retinopatisi gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (131).

Görme azlığı: 24 ay boyunca izlenen Evre II ve Evre III PR olgularında 12. ayda benzer görme keskinliği saptanmış ve sonuçlar Evre I PR ve PR olmayan yenidoğanlardan düşük bulunmuştur. İzlem süresi 18-24 aya uzatıldığında Evre III PR olgularında görme keskinliğinde belirgin bir azalma tesbit edilmiştir. Bu nedenle PR gelişen olgularda görme erken dönemde bozulabileceğinden görme keskinliği düzenli takip edilmelidir (132).

Miyopi: Tedavi uygulanmayan olgulardan % 20'sinde miyopi, % 5 vakada da yüksek miyopi tespit edilmiş. Düşük doğum ağırlığı ve yüksek dereceli PR yüksek miyopinin habercisidir. Evre III Zon 2 vakalarda % 50'den fazla miyopi ve yüksek miyopi gelişmektedir. Eğer hastalık en az dokuz saat kadranı büyüklüğünde ise 24. Ayda olguların %80'nin de miyopi ve %54'ünde yüksek miyopi mevcuttur. Diğer bir çalışmada 5,5 yıl izlenen vakalarda miyopi ve yüksek miyopi sıklığı % 19,3 ve % 6,1 olarak bulunmuşken PR gelişmeyen olgularda bu oran % 8,9 ve % 2,1 olarak tesbit edilmiştir (133).

Şaşılık ve ambliyopi: Yapılan bir çalışmada strabismus oranı üç ve onikinci aylarda % 6,6 ve % 12,8 olarak bulunmuştur. Strabismus oranı daha ileri evre ve daha posterior

yerleşimle paralellik arzeder. Ambliyopi ise gelişen refraktif kusura ve strabismusa bağlı olabilir.

Katarakt ve glokom: Sıklıkla ileri evre PR olgularında sikatrisyel vakalarda izlenmektedir. Ön kamara sığılığı bulunan ileri evre PR vakalarında akut veya subakut glokom gelişebilir. PR glokomu tipik olarak kapalı açılı glokomdur. Geniş lense bağlı pupiller blok ve tüm iris lens diaframının öne gelmesine bağlı korneal temas izlenir. Glokomun iridotomiye iyi cevap vermesine rağmen bazen lensektomi de gerekli olabilir. Regresyon gösteren olgularda ileride kapalı açılı glokom geliştirebilir bu nedenle sıkı takip edilmelidirler. Katarakt bu gözlerde normal fizyoloji değişikliğe uğradığında primer olarak oluşabilir.

Kontrast duyarlılıkta azalma: Özellikle eşik hastalık gelişen ve kriyoterapi ile ablasyonu yapılan vakalarda gösterilmiştir. 10 yıl sonra değerlendirilen hastalarda kontrast duyarlılığın azaldığı ama bunun kriyoterapi ile bağlantısının olmadığı anlaşılmıştır. Aynı hastalarda PR gelişiminin periferik görme alanında daralmaya da yol açtığı gösterilmiştir (128). Regresyon gösteren PR olgularında nistagmus, periferal retinal yırtık, mikrokornea, keratokonus, bant keratopati ve akut hidrops gelişimi artar (134).

Total körlük: PR önemli derecede fibrovasküler doku üretimine neden olduğu için oluşan skar dokusu kontraksiyona bağlı retinal distorsiyon oluşturabilmekte ve traksiyon ile retina dekolmanı gelişebilmektedir. Bu durumda görme çok azalmış olsa dahi tam körlük oluşmamaktadır. Çocukluk ve adolosan döneminde regresyon gelişen gözlerde bile göz gelişimi ile retina dekolmanı sıklığı artış gösterir. Fibrovasküler skar veya laser ve kriyoterapi uygulamaları sonrasında skar kenarına yapışan retinal bölgelerde traksiyon artışına bağlı retinal yırtık oluşabilmektedir. Bu nedenle PR öyküsü bulunanlara adolosan ve erişkin dönemde yıllık retina incelemesi yapılmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haziran 2001- Ocak 2012 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen 37. gebelik haftasından önce doğumu gerçekleşen ve PR oluşması riski taşıyan tüm yenidoğan bebeklerin dosyaları geriye dönük incelendi. Bu tarihler arasında ünite de izlenen gestasyon yaşı <32 hafta ve <1500 gr altında doğum tartısı olan tüm bebeklerin yıllara göre dağılımı ve mortalite oranları incelendi. PR gelişimi açısından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Polikliniği'nde tarama ve takip muayeneleri yapılan bebeklerin dosyaları değerlendirmeye alındı.

Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'nun 18.05.2011 tarihli 03 sayılı kararında, TÜBADK 2011/110 protokol numarası ile onay alındı (Ek 1).

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1- 32. gebelik haftasından önce ve/veya <1500 gram doğum ağırlığında doğma,
- 2- Postnatal 4. hafta ve/veya postkonsepsiyonel 31. haftada (hangisi geç ise) yaşıyor ve retinopati muayenesi yapılmış olma
- 3- 32-37. gebelik haftası aralığında doğmuş ancak risk faktörüne sahip olduğu için Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Polikliniği'ne yönlendirilmiş ve muayenesi yapılmış olma
- 4- Kayıtları ve bilgileri tam olma
- 5- Majör anomalisi olmama

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1- Gebelik yaşı > 37 gestasyon hafta olan matür bebekler
- 2- Postnatal 4. hafta ve/veya postkonsepsiyonel 31. haftada (hangisi geç ise) hayatta olmama
- 3- Retinopati muayenesi yapılmamış olma
- 4- Major anomalisi olma
- 5- Kayıp ve eksik verileri olması durumunda olgular çalışmadan dışlandılar.

Olguların prenatal, natal ve postnatal bilgileri tedavi gördükleri yoğun bakım ünitemizdeki yatış dosyalarından, yatış epikrizlerinden ve Kadın Doğum ve Hastalıkları Servisi'ndeki annenin hasta izlem kayıtlarından elde edildi. Eş zamanlı olarak T.Ü.T.F. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Polikliniği muayene dosyasından muayene bulguları karşılaştırıldı; epikriz ve muayene kartlarındaki muayene bulguları uyumlu ise değerlendirmeye alındı, eksik dosya ve epikrizler kayıp veri olarak kabul edilerek istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Çalışmaya alınma kriterine uyan olguların postnatal 4. hafta ve/veya postkonsepsiyonel 31. haftada retina muayeneleri, 15 dakika ara ile 3 kez %0,5'lik tropikamid ve %0,5'lik veya %1'lik siklopentolat damlatılarak pupillalar genişletilip T.Ü.T.F Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Polikliniği'nde yapıldı. Yeteri kadar genişlemeyen vakalara % 2,5'lik fenilefrin damlatıldı. Muayeneler indirekt oftalmoskop ve + 30 dioptrilik çift asferik lens kullanılarak skleral çökertme yapılmadan öncelikle ön segment ve daha sonra arka segment değerlendirilerek periferik retina tarandı. Bütün muayeneler aynı oftalmolog tarafından yapıldı. PR'nin evreleri, yerleşim durumu ve yayılım derecesi ICROP kriterlerine göre belirlendi (113, 115). Bu sınıflandırma 4 parametre içermektedir:

- 1- **Yerleşim alanı;** 3 zona (Zon 1, Zon 2, Zon 3) ayrılmaktadır.
- 2- **Tutululum miktarı;** hastalığın yayıldığı alan 30°'lik meridyenler (saat kadranı) olarak ifade edilir.
- 3- **Vasküler proliferasyon;** evresinde retina değişiklikleri hastalık şiddetine göre evrelere ayrılır (Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4A, Evre 4B, Evre 5).
- 4- **Artı hastalık varlığı;** posterior retina venlerinde genişleme ve arterioler kıvrım artışı, iris damarlarının konjesyonu, pupilla dilatasyonunun zorlaşması ve vitre bulanıklığı olarak tanımlanır. En az iki kadranda yeterli damarsal kalınlaşma ve kıvrım artışı mevcutsa artı hastalık tanısı konulabilir. PR evresinin önüne bir artı işareti ilave edilir.

Ayrıca eğer arka kutup damarlarında normalden daha fazla venöz genişleme ve arterioler kıvrım artışı mevcut; ancak bunlar artı hastalık tanısı için yetersizse buna artı öncesi hastalık adı verilir. Az görülen, hızla ilerleyen, şiddetli PR biçimi agresif posterior PR (AGPR) olarak adlandırılır.

Zon 1 veya Zon 2’de ardışık beş saat kadranı veya ayrı ayrı bölgelerde toplam sekiz saat kadranı evre 3 ve artı hastalık bulunması ise eşik hastalık olarak adlandırılır.

Tedavi gerektiren prematüre retinopatisi:

Bu tanımı içeren durumlar şunlardır:

Zon 1 de artı hastalık olan herhangi bir evre PR,

Zon 1 de evre 3 artı hastalık olmaksızın PR,

Zon 2 de artı hastalığın olduğu evre 2 veya 3 PR (113, 115,120).

Göz Hastalıkları A.B.D Retina Polikliniği’inde bu şekilde tarama ve takip muayeneleri yapılan ve bunun sonucunda herhangi bir evre PR (+) olanlar Grup 1; retinopatisi pozitif olan olgularla eşleştirilen gestasyon yaşı ≤ 32 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan muayenesinde retinopati saptanmayan kontrol grubu ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Ayrıca Grup 1 de kendi içinde tedavi gerektiren prematüre retinopatisi olanlar Grup 1a ve tedavi gerektirmeyenler Grup 1b olarak ikiye ayrıldı.

Retinopati muayenesi olan bebeklerin dosya kayıtlarından cinsiyetleri, gebelik haftaları, doğum tartıları, doğum boyu ve doğum baş çevreleri ile intrauterin büyümelerine göre (AGA, SGA) durumları gibi demografik özellikleri kaydedildi. Aşağıda belirtilen ve olası risk faktörleri olarak düşünülen prenatal, natal ve postnatal özelliklerin varlığı dosya kayıtlarından araştırıldı.

Prenatal Özellikler

Anne yaşı, annede preeklampsi, eklampsi, annede kronik hipertansiyon, annede EMR, koriyoamniyonit, antenatal kanama, çoğul gebelik, annede diabet öyküsü, tokoliz uygulaması, ANS uygulaması, amniyon sıvı miktarı, doppler kan akımı sonuçları, annede sigara kullanımı.

Natal Özellikler

Doğum yeri (TÜTF/dış merkez), doğum şekli (Normal vajinal doğum/ Sezeryan-Sectio), 5. dakika Apgar skoru, doğumda canlandırma gereksinimi.

Postnatal Özellikler

Tip 1 RDS, sürfaktan uygulaması, hiperoksi, hiperkarbi, hipoksi varlığı, metilksantin gerektiren apne varlığı, Kan gazında asidoz veya alkaloz varlığı, herhangi bir evre İVK, tedavi gerektiren PDA varlığı, kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi, fototerapi gerektiren hiperbilirubinemi, hipomagnezemi, anne sütüne başlama zamanı, kültür pozitif sepsis varlığı, herhangi bir evre NEK, bebekte hipotansiyon ve pozitif inotrop tedavi gereksinimi, trombositopeni, tranfüzyon gerektiren anemi, hava kaçağı sendromu (pnömotoraks, pnömomediastinum vb.), postnatal 4. haftada almış olduğu tartı (gram/gün), oksijen tedavisi aldığı gün sayısı, kan transfüzyonu sayısı, TPN süresi, mekanik ventilasyon gün sayısı, herhangi bir evredeki BPD, postnatal taburculukta almış olduğu tartı (gram/gün)

Değerlendirmede kullanılan tanımlamalar aşağıda verilmiştir;

Koriyoamnionit: Annenin vücut ısısının 38 C^* den yüksek olması ile birlikte iki veya daha fazla kriterin eşlik etmesidir. Bu kriterler: Uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı, annede başka hiçbir enfeksiyon odağı olmaksızın lökositoz (beyaz küre sayısı > 15.000 hücre / mL), serum C-reaktif protein pozitifliği, annede taşikardi (>100 atım/dk) ve fetal taşikardidir (> 160 atım/dk) (134).

Preeklampsi: Yeni başlangıçlı hipertansiyon (BP $>140/90$ mmHg veya ortalama arter basıncı >105 mmHg), ödemli veya ödem olmaksızın proteinüri olarak tanımlandı (135).

Erken Membran Rüptürü: Kontraksiyonlar başlamadan önceki herhangi bir zamanda membranların rüptüre olması (136).

Respiratuvar Distres Sendromu: Klinik olarak subkostal, interkostal veya sternal retraksiyon, burun kanadı solunum, taşipne, apnenin eşlik ettiği veya etmediği oda havasında siyanoz varlığı ve karakteristik radyolojik görüntü (40).

Bronkopulmoner Displazi: Gebelik yaşı, postnatal 28. gün ve/veya postkonsepsiyonel 36. haftadaki oksijen ihtiyacına göre belirlenecektir. Gebelik yaşı ≤ 32 hafta olan bebekler erken dönemde oksijen ihtiyacı olduğu halde postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburculukta oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen ihtiyacı nazal CPAP (Continious Positif Airway Pressure) veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak, 32 gebelik haftasından sonra doğan bebekler ise postnatal 56. günde veya taburculukta hangisi önce ise oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen ihtiyacı nazal CPAP veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak tanımlandı (137).

Sepsis: Kanda bir patojenin izole edildiği olgular sepsis olarak tanımlandı (138).

Patent Duktus Arteriozus: Doppler ekokardiyografik inceleme ile duktus arteriosus açıklığının >1,5 mm olması, diyastolik kan akımının görülmesi olarak tanımlandı (24).

Nekrotizan Enterokolit: Walsh ve Kliegman (30) tarafından hazırlanan kriterler kullanılarak tanı konuldu.

İntraventriküler Kanama: Papile ve Munsick (22)'in kriterlerine göre transfontanel ultrasonografi ile tanı konuldu.

Metilksantin gerektiren apne: 20 saniyeden uzun süreli solunum durmasına eşlik eden bradikardi ataklarının sıklığının ve süresinin artması (müdahale gerektirmeyen saatte 1-2 kez, taktil uyarı gerektiren 24 saatte 12 den fazla, pozisyon değişimi gerektiren 24 saatte 2 den fazla, uzun süreli uyarı ve PBV gerektiren 1 atak) sonrasında bebeklere metilksantin başlanması olarak kabul edildi (139).

Hiperbilirubinemi: Fototerapi ve/veya kan değişimi ihtiyacı gösteren total bilirubin değerleri hiperbilirubinemi olarak tanımlandı (31).

Anemi: Kan transfüzyonu gereksinimi olan değerler anemi olarak değerlendirildi. Transfüzyon gereksinimi mekanik ventilatördeki olgularda hematokrit <%36, spontan solunumu ve yüksek FiO2 ihtiyacı olan olgularda hematokrit < %31, sağlıklı büyüyen olgularda hematokritin < % 21 altında olması olarak tanımlandı (38).

Trombositopeni: Kanda trombosit sayısının 100.000 mm³'ün altında olması olarak kabul edildi (140).

Kan gazında asidoz: Metabolik asidoz pH<7.30-7.35, PCO2 değerinin normal olması ve baz eksikliğinin > 5 olması veya respiratuar asidoz pH<7.30-7.35, PCO2 >45 mmHg ve baz eksikliğinin > 5 olması olarak tanımlandı (141).

Kan gazında alkaloz: Metabolik alkaloz pH >7,45 baz fazlalığının > 5 olması ve respiratuar alkaloz pH >7.45, PCO2 < 35 mmHg ve baz fazlalığının >5 olması olarak tanımlandı (141).

Hipoksi: Nabız oksimetre ile ölçülen SaO2' nin > 1 dakika süre ile %85 in altında seyretmesi olarak kabul edildi (142).

Hiperoksi: Nabız oksimetre ile ölçülen SaO2' nin >1 dakika süre ile %95-%99 arasında seyretmesi olarak kabul edildi (142).

Hiperkarbi: Bakılan arteriyel kan gazında PaCO2 değerinin 45 mmHg den yüksek saptanması olarak kabul edildi (143).

Hastanede kalım süresi: Ünitelerde kaldığı her bir gün hastanede kalış süresi olarak hesaplandı.

Ayrıca PR muayenesi olan tüm olgular daha önceki çalışmalarda bağımsız risk faktörü olarak belirlenen ölçütlere göre 5 gruba ayrılarak değerlendirildi:

- 1- Gestasyon yaşına göre: 28 haftadan önce doğan, 28-31, 32-35 ve 36-37 gestasyon haftaları arasında doğan bebekler olarak 4 gruba
- 2- Doğum ağırlıklarına göre: <750 gr, 750-999 gr, 1000-1249 gr, 1250-1499 gr, 1500-1749 gr, 1750-1999 gr, 2000-2499 gr, >2500 gr olmak üzere 8 gruba
- 3- Oksijen tedavisi gereksinimi açısından: hiç oksijen tedavisi almayanlar, 7 gün ve altında alanlar, 7-28 gün arasında alanlar, 28 günden fazla oksijen tedavisi alanlar olmak üzere 4 gruba
- 4- MV tedavisi açısından: oksijen tedavisi alıp da MV tedavisi almayanlar, 7 gün ve daha az süreyle, 7 ile 28 gün arasında ve 28 günden uzun süre MV tedavisi alanlar olarak 4 gruba,
- 5- Transfüzyon sayısına göre: 1-2 transfüzyon alanlar, 3-4 kez transfüze edilenler, 5 kez ve daha fazla transfüze edilenler olmak üzere 3 gruba ayrıldılar.

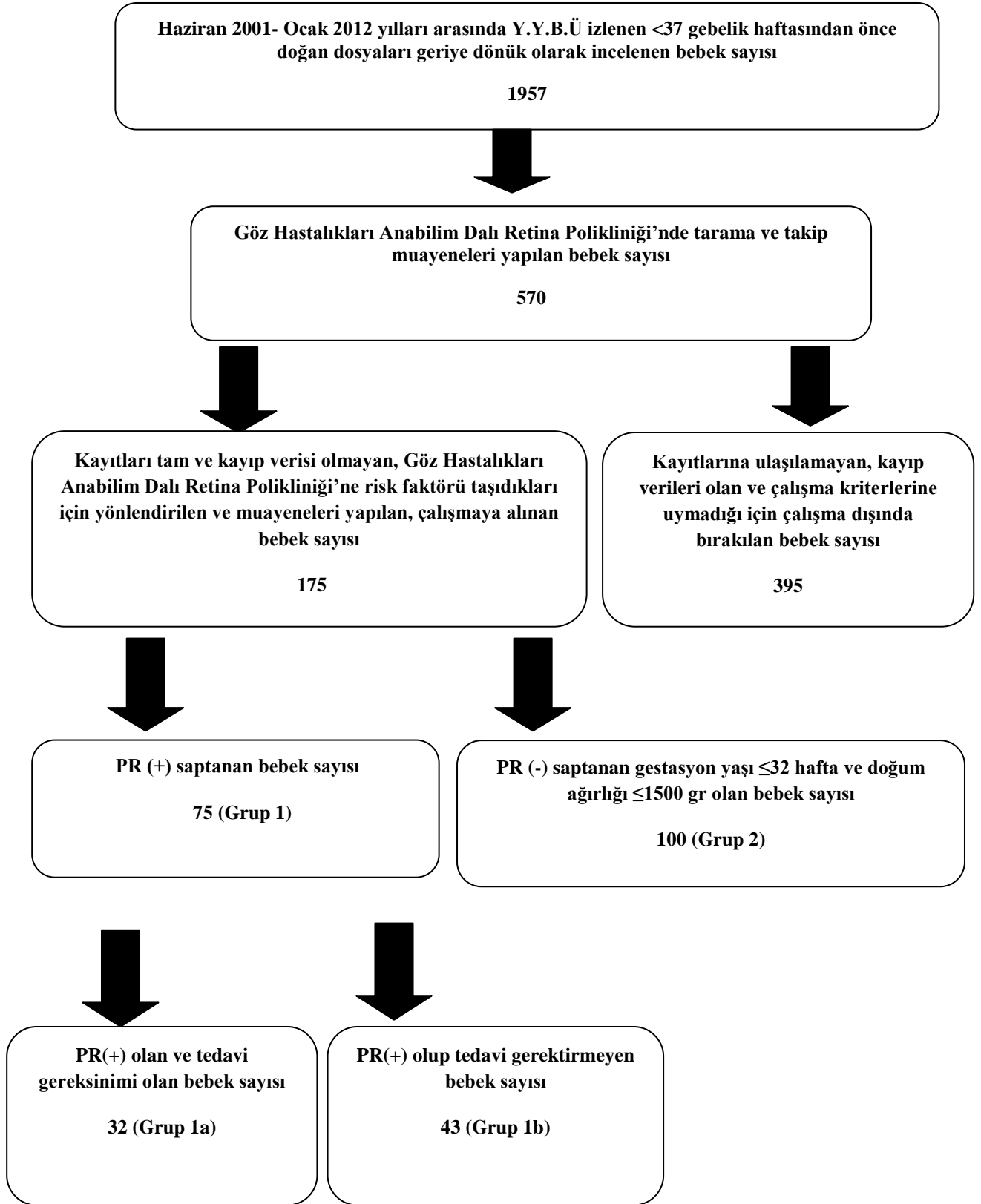
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada istatistik programı olarak SPSS versiyon19.0 lisans no: 10240642 kullanıldı. Ortalamalar, standart sapmalarıyla birlikte sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda, değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizde belirlenen olası risk faktörlerinden anlamlı sonuç verenler kullanılarak incelendi. PR bağımlı değişken, risk faktörleri ise bağımsız değişken olarak alınarak lojistik regresyon analizi (Likelihood Ratio) metodu kullanılarak yapıldı. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Haziran 2001-Ocak 2012 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ'de takip ve tedavi edilen 37. gestasyon haftasından önce doğumu gerçekleşen 1957 yenidoğan bebeğin dosyaları incelendi. Bu dosyaların içinden PR gelişimi açısından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Polikliniği'nde tarama ve takip muayeneleri yapılan 570 yenidoğan bebeğin hastane dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Bu olgulardan 75'inde PR pozitif (Grup 1) saptandı. PR (+) olanlar kendi içinde tedavi gerektiren prematüre retinopatisi olanlar toplam 32 hasta (Grup 1a) ve tedavi gerektirmeyenler toplam 43 hasta (Grup 1b) olarak ikiye ayrıldı. Aynı dönemde YYBÜ'de izlenen retinopatisi pozitif olan olgularla eşleştirilen, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan ve muayenesinde retinopati saptanmayan 100 bebek kontrol grubu (Grup 2) olarak tanımlandı. Çalışmanın akış şeması Şekil 12'de gösterilmiştir.

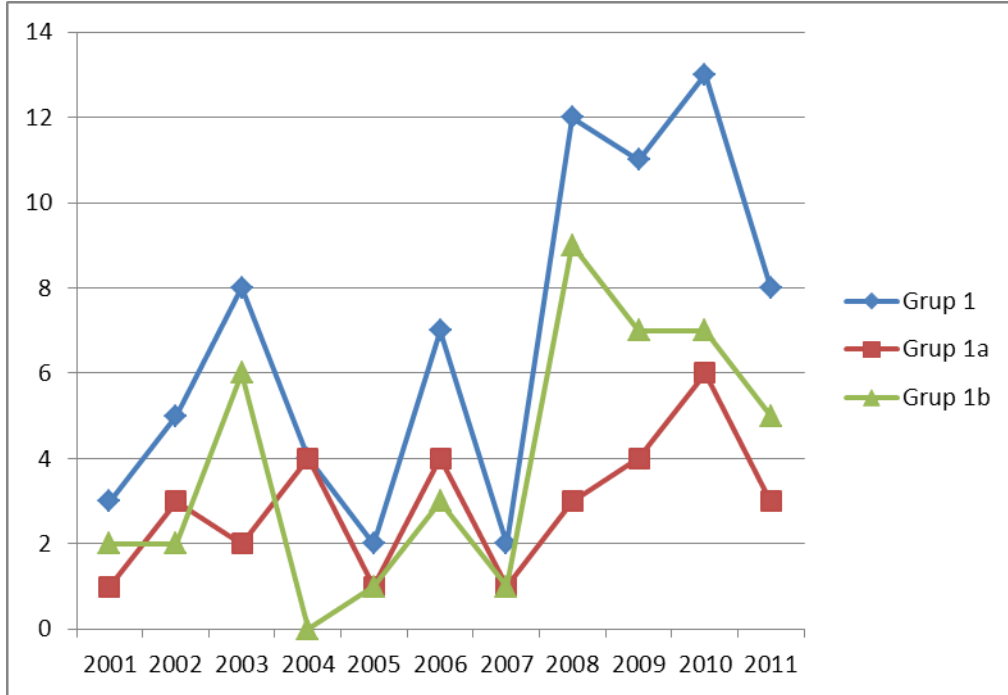
2001-2012 yılları arasında YYBÜ'de yatıp PR muayenesi olan toplam 570 hastanın 75 (%13,1)'inde değişik evrelerde PR ve 32 (%5,61)'sinde tedavi gerektiren hastalık saptandı. Bu olgulardan gestasyon yaşı < 32 hafta olanlarda PR sıklığı % 16,6 saptanırken, doğum ağırlığı < 1500 gr olgularda bu oran % 17,3 olarak belirlendi (Tablo 7) (Şekil 13). Olguların yıllara göre dağılımı çıkarıldı ve 2007 yılı sonrasında tedavi gerektiren ve gerektirmeyen tüm PR olgularında artış olduğu saptandı. Aynı tarihler arasında doğan < 1500 gram doğum tartısı olan ve < 32 gebelik haftasında doğan bebek sayısında da benzer bir artış olduğu görüldü (Tablo 8) (Şekil 14).



Şekil 12. Çalışmanın akış şeması

Tablo 7. Grup 1 olguların yıllara göre dağılımı

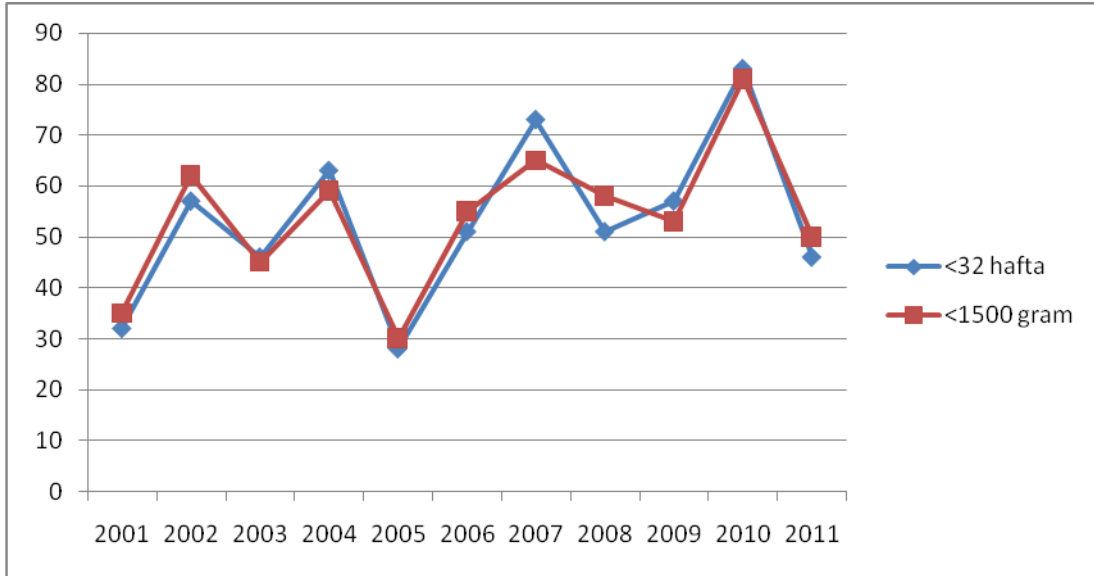
Yıl	Grup 1 olgu sayısı	Grup 1 a olgu sayısı	Grup 1 b olgu sayısı
2001	3	1	2
2002	5	3	2
2003	8	2	6
2004	4	4	0
2005	2	1	1
2006	7	4	3
2007	2	1	1
2008	12	3	9
2009	11	4	7
2010	13	6	7
2011	8	3	5



Şekil 13. Grup 1, Grup 1a ve Grup 1b olguların yıllara göre dağılımları

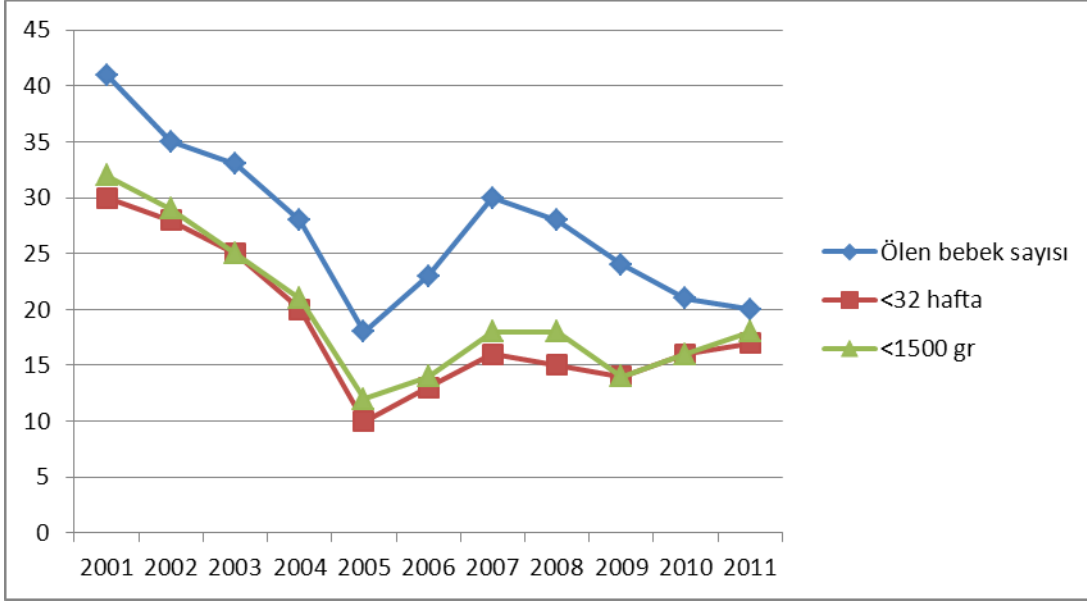
Tablo 8. YYBÜ’de yatan <32 hafta ve <1500 gr olguların yıllara göre dağılımı

Yıl	<1500 gram altında doğan bebek sayısı	<32 gestasyon haftasından önce doğan bebek sayısı
2001	31	34
2002	61	58
2003	44	46
2004	58	63
2005	29	27
2006	53	51
2007	64	72
2008	57	50
2009	51	58
2010	82	85
2011	54	47



Şekil 14. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan <32 hafta ve <1500 gr olguların yıllara göre dağılımı

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen ve kaybedilen olguların yıllara göre dağılımı incelendiğinde gebelik haftası <32 hafta ve <1500 gr doğum ağırlığına sahip olguların ölüm oranlarında 2001 yılı sonrasında gözle görülür bir azalma dikkat çekmektedir (Şekil 15).



Şekil 15. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatıp kaybedilen olguların yıllara göre dağılımı

Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri

Prematüre retinopatisi (+) olan Grup 1 ve PR (-) olan Grup 2'deki olgular demografik özellikler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında erkek cinsiyet hariç diğer özellikler gebelik haftası, doğum boyu, doğum ağırlıkları (hepsi için $p < 0,001$) açısından ileri derecede anlamlı fark saptandı. SGA doğum ($p = 0,032$) ve baş çevreleri ($p = 0,028$) arasında da iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Grup 1 olgular daha düşük doğum ağırlığı, erken gebelik haftası, daha düşük doğum boyu ve daha düşük baş çevresine sahipti. Grup 1 olguların SGA doğum oranı daha yüksekti (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=100)	p
Cinsiyet (erkek), n (%)	39 (%52)	50 (%50)	0,845*
Gebelik haftası	29,15 ± 1,96	30,56 ± 1,86	<0,001**
Doğum Ağırlığı, Ortalama +/- SD	1121,41 ± 1,96	1288,05 ± 313,6	<0,001**
Doğum boyu	36,58 ± 3,41	38,75 ± 3,29	<0,001**
Doğum baş çevresi	26,75 ± 3,27	27,30 ± 1,96	0,028**
İntrauterin Büyüme (SGA)	24 (%32)	18 (%18)	0,032*

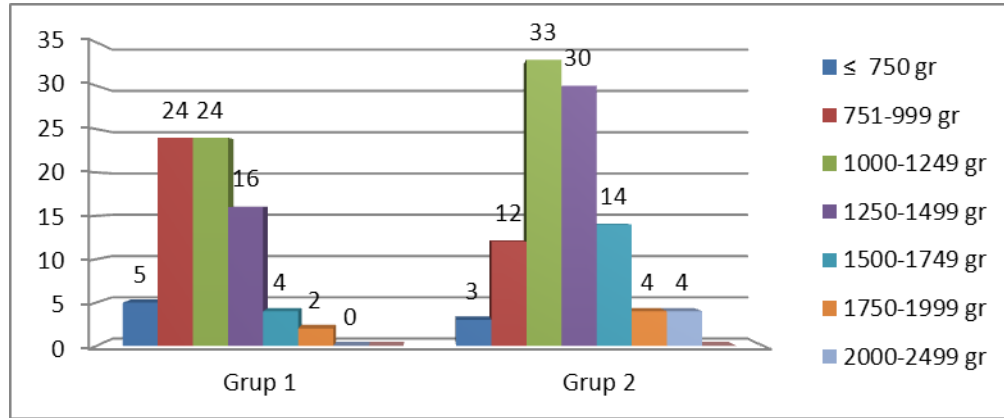
*Pearson Ki-kare testi ** Mann Whitney U testi

Olgular doğum ağırlığına göre <750 gr, 750-999 gr, 1000-1249 gr, 1250-1499 gr, 1500-1749 gr, 1750-1999 gr, 2000-2499 gr, >2500 gr olmak üzere sekiz alt gruba ayrıldılar. Grup 1 ve Grup 2 istatistiksel olarak doğum ağırlığı alt grupları açısından karşılaştırıldığında doğum ağırlığı 750-999 gram olan olguların Grup 1’de fazla olduğu (p=0,046), 1250-1499 gram ve olguların 1500-1749 gram olguların Grup 2’de fazla olduğu (p=0,039, p=0,018). Diğer ağırlık grupları açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 10) (Şekil 16).

Tablo 10. Grup 1 ve Grup 2’nin doğum ağırlığı alt gruplarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=100)	p*
<750 gr, n(%)	5 (%6,6)	3 (%3)	0,480
750-999 gr	24 (%32)	12 (%12)	0,046
1000-1249 gr	24 (%32)	33 (%33)	0,233
1250-1499 gr	16 (%21,3)	30 (%30)	0,039
1500-1749 gr	4 (%5,3)	14 (%14)	0,018
1750-1999 gr	2 (%2,6)	4 (%4)	0,414
2000-2499 gr	0 (%0)	4 (%4)	Veri azlığından değerlendiremiyor
>2500 gr	0 (%0)	0 (%0)	Veri azlığından değerlendiremiyor

*Tek gözlü düzenlerdeki ki-kare testi



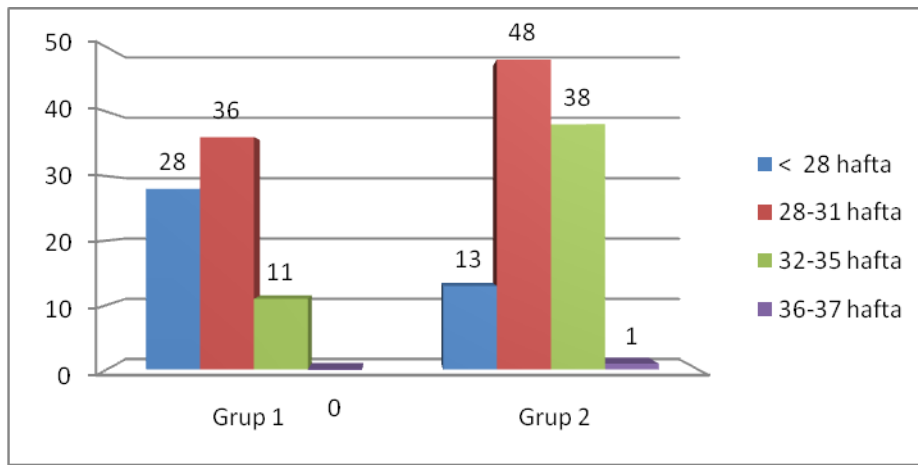
Şekil 16. Grup 1 ve Grup 2 olguların doğum ağırlığı alt gruplarının dağılımı

Gestasyon yaşına göre bebekler 28. gestasyon haftasından önce, 28 ile 31, 32 ile 35, 35 ile 37. gestasyon haftaları arasında doğanlar olmak üzere dört alt gruba ayrıldı. Grup 1 ve Grup 2 olgular gebelik haftası alt grupları açısından karşılaştırıldığında gebelik haftası <28 hafta olanların Grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu (p=0,019), 32-35 hafta arası olguların ise Grup 2’de fazla olduğu (p=0,003) saptandı (Tablo 11) (Şekil 17).

Tablo 11. Grup 1 ve Grup 2'nin gebelik haftası alt gruplarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=100)	p*
< 28 hafta, n(%)	28 (%37,3)	13 (%13)	0,019
28-31 hafta	36 (%48)	48 (%48)	0,190
32-35 hafta	11 (%14,6)	38 (%38)	0,003
36-37 hafta	0 (%0)	1 (%1)	Veri azlığından değerlendiremiyor

*Tek gözlü düzenlerdeki ki-kare testi



Şekil 17. Grup 1 ve Grup 2 olguların gebelik haftası alt gruplarının dağılımı

Çalışma Gruplarının Prenatal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2 olgular prenatal özellikleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında annede EMR varlığı ($p=0,019$), tokoliz uygulaması ($p=0,002$), ANS uygulaması ($p<0,001$) arasında anlamlı fark saptandı. Diğer prenatal faktörler anne yaşı, preeklampsi, eklampsi, annede kronik hipertansiyon, koryoamniyonit, antenatal kanama, çoğul gebelik, annede diabet, doppler kan akımı çalışması, annede sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1 olguların annelerinde daha fazla EMR geliştiği, tokoliz ve ANS uygulamasının Grup 2'ye göre daha az uygulandığı saptandı. (Tablo 12).

Tablo 12. Grup 1 ve Grup 2 olguların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=100)	p
Anne yaşı (Ortalama +/- SD)	27,81 ± 5,43	27,51 ± 6,13	0,563**
Preeklampsi (Olgu sayısı (%))	21 (% 28)	35 (% 35)	0,326*
Eklampsi	4 (% 5,3)	1 (% 1)	0,089*
Annede kronik hipertansiyon	9 (% 12)	6 (%6)	0,161*
Erken Membran Ruptürü	33 (%44)	27 (%27)	0,019*
Koryoamniyonit	25 (%33,3)	37 (%37)	0,616*
Antenatal kanama	19 (%25,3)	28 (%28)	0,694*
Çoğul gebelik	21 (%28)	24 (%24)	0,549*
Annede diabet öyküsü	2 (%2,7)	4 (%4)	0,631*
Tokoliz uygulaması	33 (%44)	67 (%67)	0,002*
Antenatal steroid uygulaması	32 (%42,7)	71 (%71)	<0,001*
Doppler kan akımı çalışması (anormal)	13 (%17,3)	11 (%11)	0,228*
Annede sigara kullanımı	8 (%10,7)	13 (%13)	0,638*

*Pearson Ki-kare testi ** Mann Whitney U testi

Çalışma Gruplarının Natal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2 olgular natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında doğum şeklinin sezeryan olması (p=0,036) ve 5. dakika Apgar skoru ortalamaları (p=0,028) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Doğum yerinin TÜTF olması ve canlandırma gereksinimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Grup 1 olguların 5. dakika Apgar skoru ortalamasının Grup 2 olgulara göre daha düşük olduğu ve Grup 1 olguların daha düşük oranda sezeryan ile doğdukları saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Grup 1 ve Grup 2 olguların natal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=100)	p
Doğum şekli (Sezeryan), n (%)	55 (%73,3)	86 (% 86)	0,036*
Doğum yeri (TÜTF)	74 (%98,7)	100 (%100)	0,096*
5. dakika Apgar skoru, (Ortalama +/- SD)	7,33 ± 1,15	8,01 ± 1,23	0,028**
Canlandırma gereksinimi	69 (% 92)	88 (%88)	0,473*

*Pearson Ki-kare testi ** Mann Whitney U testi

Çalışma Gruplarının Postnatal Özellikleri

Grup 1 ve Grup 2 olgular postnatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında oksijen tedavisi aldığı gün sayısı, trombositopeni, TPN süresi, postnatal 4. haftada almış olduğu tartı, kan transfüzyon sayısı, kan gazında asidoz, hastanede kalım süresi (hepsi için p<0,001) açısından ileri derecede anlamlı fark saptandı. RDS tip 1 (p=0,010), MV desteği süresi

(p=0,001), İVK (p=0,039), PDA (p=0,036), BPD (p=0,003), kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi (p=0,002), sürfaktan uygulaması (p=0,010), kültür pozitif sepsis (p=0,004), anemi (p=0,002), hiperkarbi (p=0,005), hipoksi (p=0,020), metilksantin gerektiren apne (p=0,016), hava kaçağı sendromu (p=0,006), anne sütüne başlama zamanı (p=0,001), açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark saptandı. Grup 1 olguların oksijen tedavisi aldığı gün sayısı, trombositopeni, TPN süresi, postnatal 4. haftada almış olduğu tartı, kan transfüzyon sayısı, kan gazında asidoz, hastanede kalım süresinin Grup 2 olgulara göre daha fazla olduğu saptandı. RDS tip 1, MV desteği süresi, anne sütüne başlama zamanı, İVK, PDA, BPD, kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi, sürfaktan uygulaması, kültür pozitif sepsis, anemi, hiperkarbi, hipoksi, metilksantin gerektiren apne, hava kaçağı sendromu gelişiminin Grup 1 olgularda daha fazla oranda olduğu görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Grup 1 ve Grup 2 olguların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=100)	p
Respiratuvar Distres Sendromu Tip 1, n (%)	73 (%97,3)	86 (%86)	0,010*
Bebekte hipotansiyon	15 (%20)	13 (%13)	0,211*
Oksijen tedavisi aldığı gün sayısı (Ortalama +/- SD)	35,09 ± 27,12	19,98 ± 26,07	<0,001**
Mekanik ventilasyon gün sayısı	4,53 ± 9,73	3,20 ± 18,08	0,001**
İntraventriküler kanama	28 (%37,3)	23 (%23)	0,039*
Patent duktus arteriozus	15 (%20)	9 (%9)	0,036*
Bronkopulmoner Displazi	40 (%53,3)	26 (%26)	0,003*
Hiperbilirubinemi kan değişim gerektiren	5 (%6,7)	6 (%6)	0,002*
Hiperbilirubinemi fototerapi gerektiren	68 (%90,7)	94 (%94)	0,405*
Sürfaktan uygulaması	73 (%97,3)	86 (%86)	0,010*
Sepsis (Kültür pozitif)	29 (%38,7)	20 (%20)	0,004*
Nekrotizan Enterokolit	51 (%68)	74 (%74)	0,385*
Anemi	68 (%90,7)	72 (%72)	0,002*
Kan transfüzyonu sayısı	5,89 ± 6,37	2,61 ± 3,43	<0,001**
Kan gazında asidoz varlığı	66 (%88)	61 (%61)	<0,001*
Kan gazında alkaloz varlığı	25 (%33,3)	40 (%40)	0,366*
Hiperoksi	73 (%97,3)	93 (%93)	0,199*
Hiperkarbi	58 (%77,3)	57 (%57)	0,005*
Hipoksi	32 (%42,7)	26 (%26)	0,020*
Metilksantin gerektiren apne	63 (%84)	68 (%68)	0,016*
Hava kaçağı sendromu	12 (%16)	4 (%4)	0,006*
Hipomagnezemi (<1.5 mg/dl)	57 (%76)	63 (%63)	0,067*
Trombositopeni (< 100.000)	38 (%50,7)	13 (%13)	<0,001
Total Parenteral Nutrisyon süresi	54,28 ± 25,99	35,96 ± 17,09	<0,001**
Anne sütüne başlama zamanı	8,27 ± 7,52	4,48 ± 2,86	0,001**
Postnatal 4. Haftada aldığı tartı(gr/gün)	6,17 ± 4,57	9,85 ± 5,56	<0,001**
Hastanede kalım süresi (gün)	70,19 ± 26,44	53,77 ± 35,65	<0,001**
Taburculukta almış olduğu tartı (gr/gün)	12,95 ± 4,60	14,68 ± 5,48	0,069**

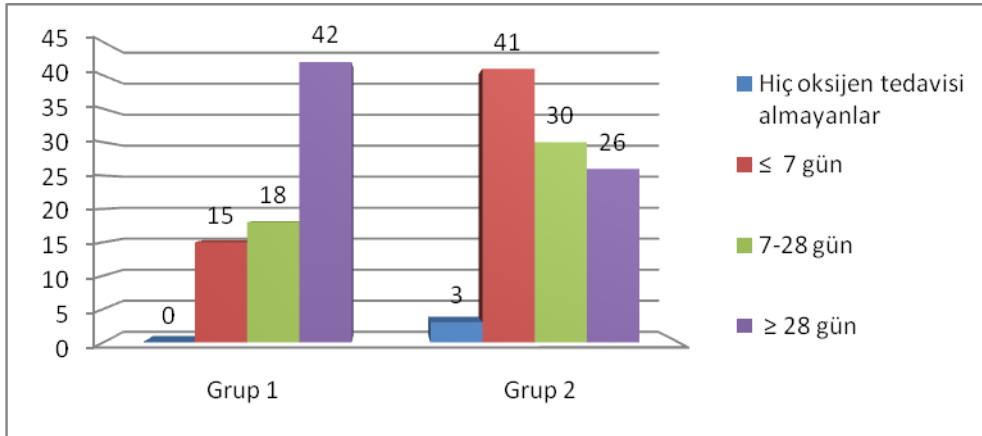
*Pearson Ki-kare testi ** Mann Whitney U testi

Olgular oksijen tedavisi gereksinimi açısından hiç oksijen tedavisi almayanlar, 7 gün ve altında alanlar, 7-28 gün arasında alanlar, 28 günden fazla oksijen tedavisi alanlar olmak üzere 4 alt gruba ayrıldılar. Grup 1 ve Grup 2 olgular oksijen tedavi sürelerine göre karşılaştırıldığında <7 gün oksijen desteği alan grubun Grup 2’de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sayıda olduğu (p=0,001) saptandı. 28 günden fazla oksijen desteği alan olguların Grup 1’de daha fazla olduğu saptansada istatistiksel olarak anlamlı (p=0,52) değildi (Tablo 15) (Şekil 18).

Tablo 15. Grup 1 ve Grup 2’nin oksijen tedavi süresine göre alt gruplarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=100)	p*
Hiç oksijen tedavisi almayanlar,n(%)	0 (%0)	3 (%3)	Veri yok
≤ 7 gün	15 (%20)	41 (%41)	0,001
7-28 gün	18 (%24)	30 (%30)	0,083
≥ 28 gün	42 (%56)	26 (%26)	0,052

*Tek gözlü düzenlerde ki-kare testi



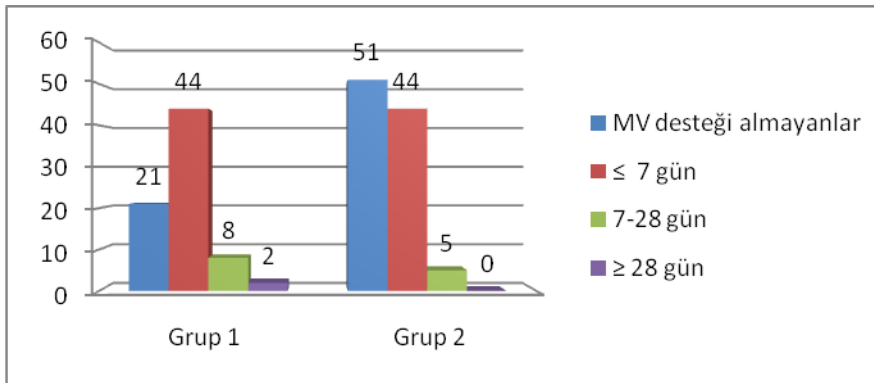
Şekil 18. Grup 1 ve Grup 2’nin oksijen tedavi süresine göre alt gruplarının dağılımı

Olgular MV desteği açısından hiç MV desteği almayanlar, 7 gün ve daha az süreyle, 7 ile 28 gün arasında ve 28 günden uzun süre MV desteği alanlar olarak 4 alt gruba ayrıldılar. Grup 1 ve Grup 2’nin MV destek sürelerini karşılaştırdığımızda Grup 2’nin MV desteği almayan olgu sayısının daha fazla olduğunu (p=0,001) saptandı. Diğer alt gruplar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo16) (Şekil 19).

Tablo 16. Grup 1 ve Grup 2 olguların MV desteği süresine göre alt gruplarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=75)	Grup 2 (n=100)	p*
MV desteği almayanlar, n (%)	21 (%28)	51 (%51)	0,001
MV süre ≤ 7 gün	44 (%58,6)	44 (%44)	0,645
MV süre 7-28 gün	8 (%10,6)	5 (%5)	0,248
MV süre ≥ 28 gün	2 (%2,6)	0 (%0)	Veri azlığından değerlendirilemiyor

*Tek gözlü düzenlerde ki-kare testi **MV**: Mekanik Ventilasyon.



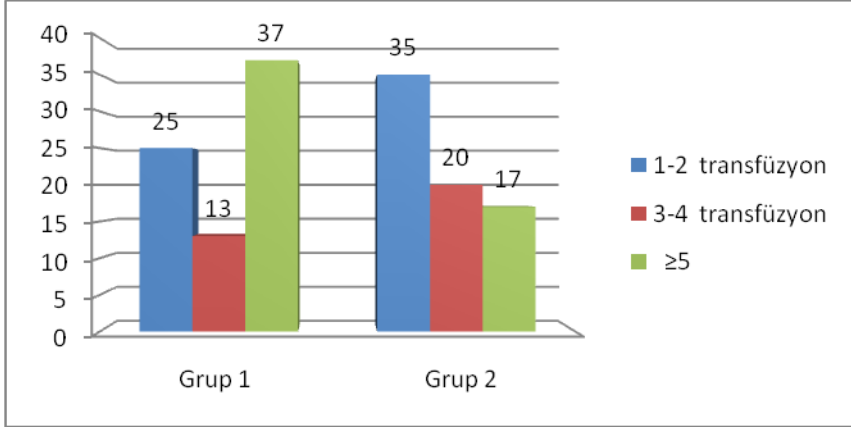
Şekil 19. Mekanik ventilasyon desteği süresine göre Grup 1 ve Grup 2 olguların alt gruplarının dağılımı

Transfüzyon sayısı ile PR gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemek için olgular yapılan transfüzyon sayısına göre 1-2, 3-4 ve ≥5 transfüze edilenler olmak üzere 3 alt gruba ayrıldılar. Grup 1 ve Grup 2 olgular kan transfüzyonu sayıları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ≥5 transfüzyon alanların Grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu (p=0,006) saptandı (Tablo 17) (Şekil 20).

Tablo 17. Grup 1 ve Grup 2’nin transfüzyon sayısı alt gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup 1 (n= 75)	Grup 2 (n= 100)	p*
1-2 transfüzyon alanlar, n(%)	25 (%33,3)	35 (%35)	0,197
3-4 transfüzyon alanlar	13 (17,3)	20 (%20)	0,223
≥5 transfüzyon alanlar	37 (%49,3)	17 (%17)	0,006

*Tek gözlü düzenlerde ki-kare testi



Şekil 20. Grup 1 ve Grup 2 olguların transfüzyon sayısı alt gruplarına göre dağılımı

ALT GRUP İSTATİSTİKSEL ANALİZLERİ

Grup 1a ve Grup 1b'deki Olguların Demografik Özellikleri

Tedavi gerektiren PR (+) olguların yer aldığı Grup 1a ile tedavi gerektirmeyen PR(+) Grup 1b'deki olgular demografik özellikler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gebelik haftası (p=0,001) ve doğum ağırlıkları (p=0,003) arasında anlamlı fark saptandı. Grup 1a'daki olguların gebelik haftası ve doğum ağırlığı ortalamalarının Grup 1b'ye oranla daha düşük olduğu görüldü (Tablo18).

Tablo18. Grup 1a ve Grup 1b'deki olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1a (n=75)	Grup 1b (n=100)	p
Cinsiyet (erkek), n (%)	15 (%46,3)	20 (%47)	0,866*
Gebelik haftası	28,37 ±1,81	29,74 ± 1,88	0,001**
Doğum Ağırlığı Ortalama +/- SD	1011,25 ±214,46	1203,40 ±274,37	0,003**
Doğum boyu	35,75 ± 2,78	37,22 ± 3,74	0,094**
Doğum baş çevresi	25,47 ± 2,17	27,67 ± 3,65	0,089**
İntrauterin Büyüme (SGA)	11 (%34,6)	13 (%31,2)	0,704*

*Pearson Ki-kare testi ** Mann Whitney U testi

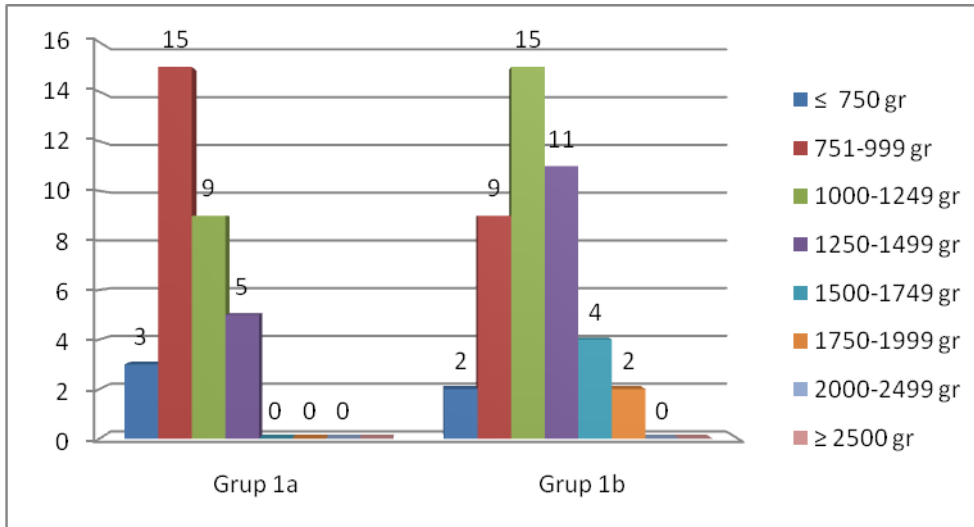
Olgular doğum ağırlıklarına göre <750 gr, 750-999 gr, 1000-1249 gr, 1250-1499 gr, 1500-1749 gr, 1750-1999 gr, 2000-2499 gr, >2500 gr olmak üzere sekiz alt gruba ayrıldılar.

Grup 1a ve Grup 1b arasında doğum tartıları grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo19) (Şekil 21).

Tablo19. Grup 1a ve Grup 1b'nin doğum ağırlığı alt gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup 1a (n=32)	Grup 1b (n=43)	p*
<750 gr, n(%)	3 (%9,35)	2 (%4,6)	0,655
750-999 gr	15 (%46,87)	9 (%20,9)	0,221
1000-1249 gr	9 (%28,1)	15 (%34,8)	0,221
1250-1499 gr	5 (%15,6)	11 (%25,5)	0,134
1500-1749 gr	0 (%0)	4 (%9,3)	Veri azlığından değerlendiremiyor
1750-1999 gr	0 (%0)	2 (%4,6)	Veri azlığından değerlendiremiyor
2000-2499 gr	0 (%0)	0 (%0)	Veri azlığından değerlendiremiyor
>2500 gr	0 (%0)	0 (%0)	Veri azlığından değerlendiremiyor

*Tek gözlü düzenlerde ki-kare testi.



Şekil 21. Grup 1a ve Grup 1b olguların doğum ağırlığı alt gruplarına göre dağılımı

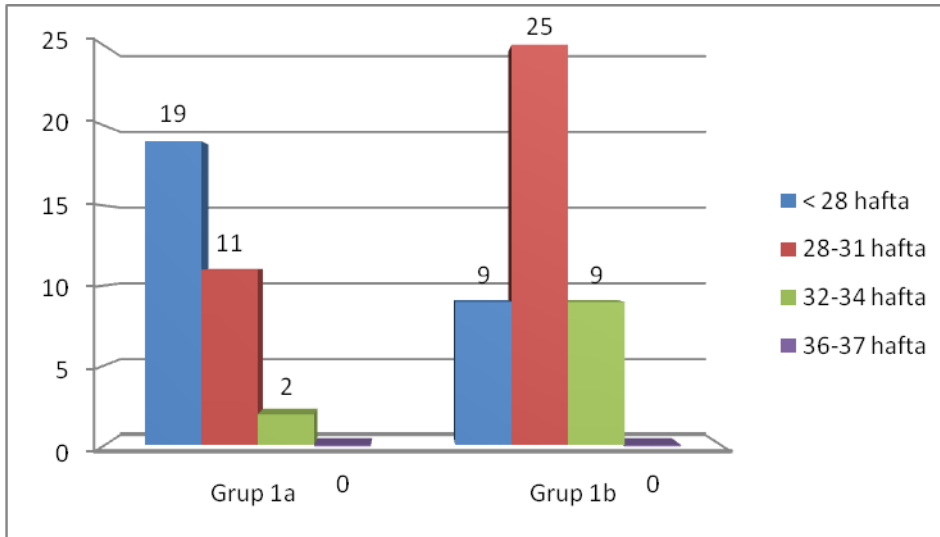
Gestasyon yaşına göre olgular 28. gebelik haftasından önce, 28 ile 31, 32 ile 35, 35 ile 37. gebelik haftaları arasında doğanlar olmak üzere dört alt gruba ayrıldı. Grup 1a ve Grup 1b gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gebelik haftası 28-31 hafta arası gebelik haftası olan olguların (p=0,020) ve 32-35 hafta arası olan olguların (p=0,035)

Grup 1b’de daha fazla olduğu bulundu. Grup 1a’da ise ≤ 28 hafta olgular Grup 1b’ye oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla ($p=0,039$) olarak saptandı (Tablo 20) (Şekil 22).

Tablo20. Grup 1a ve Grup 1b’nin gebelik haftası alt gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup 1a (n=32)	Grup 1b (n=43)	p*
≤ 28 hafta, n(%)	19 (%59,3)	9 (%20,9)	0,039
28-31 hafta	11 (%34,3)	25 (%58,1)	0,020
32-35 hafta	2 (%6,2)	9 (%20,9)	0,035
36-37 hafta	0 (%0)	0 (%0)	Veri azlığından değerlendiremiyor

*Tek gözlü düzenlerde ki-kare testi.



Şekil 22. Grup 1a ve Grup 1b olguların gebelik haftası alt gruplarına göre dağılımı

Grup 1a ve Grup 1b’deki Olguların Prenatal Özellikleri

Grup 1a ve Grup 1b olgular prenatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında hiçbir olası risk faktörü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Grup 1a ve Grup 1b olguların prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1a (n=32)	Grup 1 b (n=43)	p
Anne yaşı, (Ortalama +/- SD)	27,58 ± 5,56	28,13 ± 5,33	0,526**
Preeklampsin, (%)	10 (% 31,3)	11 (% 25,6)	0,589*
Eklampsi	2 (% 6,3)	2 (% 4,7)	0,761*
Annede kronik hipertansiyon	2 (% 6,3)	7 (% 16,3)	0,186*
Erken Membran Ruptürü	16 (% 50)	17 (% 39,5)	0,367*
Koryoamniyonit	9 (% 28,1)	16 (% 37,2)	0,409*
Antenatal kanama	10 (% 31,3)	9 (% 20,9)	0,309*
Çoğul gebelik	7 (% 21,9)	14 (% 32,6)	0,308*
Annede diabet öyküsü	0 (% 0)	2 (% 4,7)	0,216*
Tokoliz uygulaması	17 (% 53,1)	16 (% 37,2)	0,170*
Antenatal steroid uygulaması	15 (% 46,9)	17 (% 39,5)	0,398*
Doppler kan akımı çalışması (anormal)	9 (% 12)	4 (% 9,3)	0,130*
Annede sigara kullanımı	6 (% 14)	2 (% 6,3)	0,285*

*Pearson Ki-kare testi ** Mann Whitney U testi

Grup 1a ve Grup 1b'deki Olguların Natal Özellikleri

Grup 1a ve Grup 1b olgular natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında hiçbir olası risk faktörü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Grup 1a ve Grup 1b olguların natal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1a (n=32)	Grup 1 b (n=43)	p
Doğum şekli (Sezeryan), n (%)	22 (% 68,8)	33 (% 76,7)	0,439*
Doğum yeri (TÜTF)	31 (% 96,9)	43 (% 100)	0,375*
5. dakika apgar skoru	7,22 ± 1.10	7,42 ± 1.20	0,339**
Canlandırma	31 (% 96,9)	38 (% 88,4)	0,332*

*Pearson Ki-kare testi ** Mann Whitney U testi

Grup 1a ve Grup 1b'deki Olguların Postnatal Özellikleri

Grup 1a ve Grup 1b olgular postnatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında oksijen tedavisi aldığı gün sayısı (p=0,006), BPD (p=0,030), kan transfüzyonu sayısı (p=0,016), TPN süresi (p=0,048), anne sütüne başlama zamanı (p=0,041) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hastanede kalım süresi (p=0,050) açısından da sınırda anlamlı fark saptandı. Grup 1a olguların Grup 1b olgulara göre oksijen tedavi süresinin daha uzun olduğu, BPD

gelişme oranı, kan transfüzyonu sayısı, TPN süresinin ve hastanede kalım süresinin daha fazla olduğu görüldü. Grup 1b’de anne sütüne başlama zamanının Grup 1a’ya göre daha geç olduğu saptandı (Tablo 23).

Tablo23.Grup 1a ve Grup 1b olguların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1a (n=32)	Grup 1 b (n=43)	p
Respiratuvar Distres Sendromu Tip 1	31 (%96,9)	42 (%97,7)	0,832*
Bebekte hipotansiyon	9 (%28,1)	6 (%14)	0,129*
Oksijen tedavisi aldığı gün, (Ortalama +/- SD)	46,56 ± 29,08	26,56 ±22,27	0,006**
Mekanik ventilasyon gün sayısı	5,91 ± 12,62	3,51 ± 6,83	0,198**
İntraventriküler kanama, (Olgu sayı (%))	13 (%40,6)	15 (%34,9)	0,611*
Patent duktus arteriozus	6 (%18,8)	9 (%20,9)	0,815*
Bronkopulmoner Displazi	23 (%71,9)	17 (%39,5)	0,030*
Hiperbilirubinemi kan değişim gerektiren	2 (%6,3)	3 (%7)	0,083*
Hiperbilirubinemi fototerapi gerektiren	30 (%93,8)	38 (%88,4)	0,428*
Süfaktan uygulaması	31 (%96,9)	42 (%97,7)	0,081*
Sepsis (Kültür pozitif)	13 (%40,6)	16 (%37,2)	0,764*
Nekrotizan Enterokolit	27 (%62,8)	24 (%75)	0,262*
Anemi (<12 gr/dl)	30 (%93,8)	38 (%88,4)	0,428*
Kan transfüzyonu sayısı	8,66 ± 8,29	3,84 ± 3,25	0,016**
Kan gazında asidoz varlığı	29 (%90,6)	37(%86)	0,546*
Kan gazında alkaloz varlığı	12 (%37,5)	13 (%30,2)	0,509*
Hiperoksi	32 (%100)	41 (%95,3)	0,216*
Hiperkarbi	27 (%84,4)	31 (%72,1)	0,209*
Hipoksi	14 (%43,8)	18 (%41,9)	0,870*
Metilksantin gerektiren apne	27 (%84,4)	36 (%83,7)	0,939*
Hava kaçağı (pnömotoraks)	6 (%18,8)	6 (%14)	0,575*
Hipomagnezemi (<1,5 mg/dl)	24 (%75)	33 (%76,7)	0,861*
Trombositopeni (< 100.000)	16 (%50)	22 (%51,2)	0,921*
Total Parenteral Nutrisyon süresi	66,75 ± 25,45	45,00 ± 22,48	0,048**
Anne sütüne başlama zamanı	6,63 ± 5,77	10,47 ± 9,00	0,041**
Postnatal 4. haftada almış olduğu tartı(gr/gün)	6,97 ± 4,12	5,58 ± 4,84	0,130**
Hastanede kalım süresi (gün)	83,00 ± 25,83	60,65 ± 22,84	0,05**
Taburculukta almış olduğu tartı (gr/gün)	13,62 ± 4,80	12,47 ± 4,43	0,182**

*Pearson Ki-kare testi ** Mann Whitney U testi

Olgular oksijen tedavisi gereksinimi açısından hiç oksijen tedavisi almayanlar, 7 gün ve altında alanlar, 7-28 gün arasında alanlar, 28 günden fazla oksijen tedavisi alanlar olmak üzere 4 alt gruba ayrıldılar. Grup 1a ve Grup 1b oksijen alım süreleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 1b ‘de ≤ 7 gün oksijen alan olgu sayısının daha çok olduğu (p=0,001) saptandı. Diğer oksijen alım süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Grup 1a ve Grup 1b olguların oksijen tedavi süresine göre alt gruplarının karşılaştırılması

	Grup 1a (n= 32)	Grup 1b (n= 43)	p*
Hiç oksijen tedavisi almayanlar, n (%)	0 (%0)	0 (%0)	Veri yok
≤ 7 gün, n (%)	1 (%3,12)	14 (%32,5)	0,001
7-28 gün, n (%)	9 (%28,13)	9 (%20,9)	1,000
≥ 28 gün, n (%)	22 (%68,75)	20 (%46,5)	0,758

*Tek gözlü düzenlerde ki-kare testi

Olgular MV desteği açısından oksijen tedavisi alıp da MV desteği almayanlar, 7 gün ve daha az süreyle, 7 ile 28 gün arasında ve 28 günden uzun süre MV desteği alanlar olarak 4 alt gruba ayrıldılar. Grup 1a ve Grup 1b arasında istatistiksel olarak MV destek süreleri arasında anlamlı süre farkı saptanmadı (Tablo 25).

Tablo 25. Grup 1a ve Grup 1b olguların MV desteği süresine göre alt gruplarının karşılaştırılması

	Grup 1a (n=32)	Grup 1b (n=43)	p*
MV desteği almayanlar, n (%)	7 (%21,87)	14 (%32,5)	0,127
≤ 7 gün, n (%)	19 (%59,3)	25 (%58,1)	0,366
7-28 gün, n (%)	5 (%15,65)	3 (%6,9)	0,480
≥ 28 gün, n (%)	1 (%3,12)	1 (%2,32)	1,000

Tek gözlü düzenlerde ki-kare testi **MV**:Mekanik Ventilasyon

Olgular transfüzyon sayısına göre 1-2, 3-4 ve ≥ 5 kez transfüze edilenler olmak üzere 3 alt gruba ayrıldılar. Grup 1a ve Grup 1b'deki olguların kan transfüzyonu sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında 1-2 kez transfüzyon alan olguların Grup 1b'de daha fazla olduğu (p=0,003) saptandı (Tablo 26).

Tablo 26. Grup 1a ve Grup 1b olguların transfüzyon sayısına göre alt gruplarının karşılaştırılması

	Grup 1a (n=32)	Grup 1b (n=43)	p*
1-2 transfüzyon alanlar, n (%)	7 (%21,87)	19 (%44,1)	0,003
3-4 transfüzyon alanlar, n (%)	9 (%28,12)	15 (%34,8)	0,782
5 ≤ transfüzyon alanlar, n (%)	16 (%50)	9 (%20,9)	0,411

Tek gözlü düzenlerde ki-kare testi

ÇOK DEĞİŞKENLİ İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Prematüre retinopatisigelişimi bağımlı değişken, tek değişkenli analizlerde anlamlılık elde edilen risk faktörleri bağımsız değişken olarak alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı ve PR gelişimini esas olarak etkileyen faktörler elde edildi. Lojistik regresyon analizi için model oluşturulurken gestasyon yaşı 32 haftanın altında/üstünde, doğum ağırlığı 1500 gramın altı/üstü, oksijen tedavisi almadı/ ≥ 24 saat aldı, MV tedavisi almadı/aldı, transfüzyon almadı/aldı şeklinde iki değişkenli hale getirildi.

Çok değişkenli analiz sonucunda TPN suresinde her bir gün artışı ile bebeklerin PR hastalığı gelişme riskinin 1,03 kat arttığı, postnatal 4. haftada aldığı her bir gram/gün tartı artışı ile bebeklerin PR hastalığı gelişme riskinin 0,84 kat azaldığı, kan gazında asidozu olanların PR gelişiminin kan gazında asidozu olmayanlara göre 0,19 kat daha fazla olduğu belirlendi (Tablo 27).

Tablo 27. Lojistik regresyon analizine göre prematüre retinopatisi gelişimi için risk faktörleri

	Odds Ratio (OR)	%95 güvenlik aralığı	p*
Kan gazı asidoz varlığı	0,193	0,067-0,557	0,002
TPN süresi	1,031	1,010-1,053	0,004
Postnatal 4. haftada aldığı tartı (gram/gün)	0,842	0,774-0,917	<0,001

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

* Hosmer-Lemeshow testi.

Prematüre retinopatisi gelişen bebeklerde tedavi gerektiren hastalık gelişimi bağımlı değişken, tek değişkenli analizlerde anlamlılık elde edilen risk faktörleri bağımsız değişken

olarak alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı ve PR gelişen bebeklerde tedavi gerektiren hastalık gelişimini esas olarak etkileyen faktörler elde edildi. Tedavi gerektiren hastalık gelişimini oksijen tedavisi almanın 16,42 kat, TPN süresinde her bir günlük artışın 1,03 kat ve gestasyon yaşının <32 hafta olmasının 0,05 kat artırdığını saptadık (Tablo 28).

Tablo 28. Lojistik regresyon analizine göre tedavi gerektiren prematüre retinopatisi gelişimi için risk faktörleri

	Odds Ratio (OR)	%95 güvenlik aralığı	p*
Oksijen tedavisi	16,422	2,562-105,280	0,003
TPN süresi	1,037	1,007-1,067	0,016
Gestasyon yaşı <32	0,055	0,003-0,931	0,044

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

* Hosmer-Lemeshow testi.

TARTIŞMA

Ülkemizde prematüre doğum oranlarındaki artışa ve yenidoğan yoğun bakımındaki ilerlemelere bağlı olarak düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam sürelerinde artış ile birlikte uzun dönem sorunları da artmıştır. PR ve buna bağlı görme kaybı da bu sorunların en önemlilerinden birisidir.

Ülkemizde her yıl 1.300.000 doğum olduğu ve bu bebeklerin %2'sinin doğum ağırlığının 1500 gramın altında olduğunu düşünecek olursak ülkemizde her yıl 25000 ÇDDA bebek doğmaktadır (144). Türk Neonatoloji Derneği'nin 2007 perinatal mortalite verilerine göre ÇDDA'lı bebeklerin %27'si kaybedilmektedir (145). Buna göre ülkemizde her yıl 18250 ÇDDA bebek sağ kalmakta ve PR riski taşımaktadır. Ergenekon ve ark. (8) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2004-2008 yılları arasında izlenen bebeklerde ileri evre PR gelişimini %9,3 olarak belirlemişlerdir. Bu da ülkemizde yılda ortalama 1700 bebeğin körlük ve görme problemleri ile karşı karşıya kaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda 32. gestasyon haftasından önce doğan tüm bebekler ve 37. gestasyon haftasından önce doğup Göz Hastalıkları Retina Polikliniği'nden risk faktörü taşıdıkları için tarama ve takipleri yapılan 570 bebek alındı. PR sıklığı %13,1 tedavi gerektiren hastalık sıklığı ise %7,54 olarak saptandı. Bu olgulardan gestasyon yaşı <32 hafta olanlarda PR sıklığı %16,6 doğum ağırlığı <1500 gr altındaki olgularda bu oran %17,3 olarak saptandı.

Yurtdışında yapılmış çalışmaların 2000 yılı öncesi PR oranlarına baktığımızda farklı ülkelerde farklı oranlarla karşılaşmaktayız. İsrail'de Shohat ve ark. (3)'nin doğum ağırlığı <1500 gr olan 65 olgu ile yapmış olduğu çalışmada PR sıklığı %35, Schalif-Delfos ve Cats.

(1) Hollanda'da doğum ağırlığı <1500 gr olan 581 olgu ile yaptıkları çalışmada %27,4, Darlow (146) Yeni Zelanda'da doğum ağırlığı <1500 gr olan 411 olgu ile yaptığı çalışmada %21, Palmer ve ark.(5) ABD'de doğum ağırlığı <1251 gr olan 4099 olgu ile yaptıkları çalışmada %65,8, Clark ve ark. (147) İngiltere'de doğum haftası < 32 doğum ağırlığı < 1500 gr olan 204 olguluk çalışmalarında %51, Charan ve ark. (148) Hindistan'da doğum ağırlığı <1700 gr 225 olgu ile yaptıkları çalışmada PR sıklığını %47,2 olarak bildirmişlerdir. Bu oranların gelişmiş ülkelerin başında gelen Amerika Birleşik Devletleri'nde %65,8 ile en yüksek oranda olması bir o kadar düşündürücüdür.

Yurtdışında 2000 yılı sonrası yapılan çalışmalara baktığımızda Mathew ve ark. (6) İngiltere'de doğum ağırlığı <1251 gr olan 205 olguluk çalışmalarında PR sıklığını %31,2, Phan ve ark. (149) Vietnam'da doğum ağırlığı <2000 gr olan 225 olguluk çalışmada %45,8, Fledelius ve Kjer (2) Danimarka'da doğum ağırlığı <1500 gr olan 591 olgu ile yaptıkları çalışmada %31, Fortes Filho ve ark. (150) Brezilya'da doğum ağırlığı <1500 gr ve gestasyon yaşı <32 hafta olan 300 olguluk çalışmada PR sıklığını %24,7 bildirmişlerdir. Yurtdışında 2000 yılı sonrası yapılan çalışmalardaki PR sıklığına baktığımızda 2000 yılı öncesi ve sonrası PR oranlarının değişmediğini görmekteyiz. Bu oranların çok değişmemiş olmasının nedeni artan YYBÜ bakım kalitesindeki artış sonrasında daha immatür bebeklerin yaşatılması ile daha fazla risk faktörüne maruz kalan ve daha fazla PR gelişen olgulardan kaynaklanmış olabileceğini bize düşündürdü.

Ülkemizde ise 2000 yılı öncesi yapılmış çalışmalara baktığımızda Gülten ve ark. (151) gebelik yaşı <36 hafta olan 205 bebek ile yaptıkları çalışmada PR sıklığını %10, Kavuncuoğlu ve ark. (61) doğum ağırlığı <1500 gr ve gestasyon yaşı <32 hafta olan 1379 olgu ile yaptıkları çalışmada %23, Acunaş ve ark. (10) Trakya bölgesinde gestasyon yaşı <36 hafta olan 81 olguluk çalışmalarında %14,8, Bozkurt ve ark. (152) doğum ağırlığı 690-2288 gr arası 81 olgu ile yaptıkları çalışmada %24,6, Ziylan ve ark. (153) doğum ağırlığı <2000 gr ve gestasyon yaşı <36 hafta olan 380 olguluk çalışmalarında PR sıklığını %35,3 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde 2000 yılı öncesi PR sıklığının 2000 yılı öncesi yurtdışında yapılmış çalışmalara oranla daha düşük olduğunu görmekteyiz. Üstelik yurtdışında yapılmış çalışmaların gelişmiş ülkelerde yapıldığı da düşünüldüğünde bu durumun ülkemizde immatür bebeklerin o dönemde yaşatılmaması, tanı konulamaması ve hastalığın yeteri kadar öneminin kavranmamış olmasından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

Ülkemizde 2000 yılı sonrası yapılan çalışmalara baktığımızda bu konuda çok sayıda çalışma olduğunu görmekteyiz. Birkaç çalışmaya göz attığımızda Özcan ve ark. (154) doğum

ağırlığı <3500 gr ve gestasyon yaşı <37 hafta olan 465 olgu ile yaptıkları çalışmada PR sıklığını %30,3, Mutlu ve ark. (155) gestasyon yaşı <34 hafta olan 318 olgu ile yaptıkları çalışmada %37,1, Sarıkabadayı ve ark. (9) gestasyon yaşı <34 hafta olan 700 olguluk çalışmalarında PR sıklığını %32,7 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde 2000 yılı sonrası çalışmaların daha matür bebeklerle yapılmasına rağmen 2000 yılı öncesi çalışmalara göre PR sıklığının arttığını gördük. Bu durum yurtdışında yapılmış çalışmaların sonuçlarına paralellik göstermektedir. Şüphesiz bu artışın en önemli nedeni artan YYBÜ bakım kalitesini takiben daha immatür bebeklerin yaşatılması, takip ve taramalar ile daha fazla olguya tanı konulması ve hastalığa gereken önemin verilmeye başlamasından kaynaklanmaktadır.

Darlow ve ark. (156) Avusturalya ve Yeni Zelanda Yenidoğan Bilgi Ağı'nda bulunan üçüncü düzey 25 YYBÜ'yü karşılaştırmışlar, YYBÜ'ler arasında anlamlı farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Ergenekon ve ark. (8) Türkiye'de şiddetli PR sıklığını saptamak için Türkiye'den bildirilen 15 yayındaki vakalar ile Gazi Üniversitesi'ndeki kendi vakalarını birleştirerek toplam 2515 vakada \geq evre 3 PR sıklığını %9,3 olarak bildirmişlerdir. Görüldüğü gibi farklı ülkelerde prematüre grupları üzerinde yapılan çalışmalarda ve ülkemizde farklı YYBÜ'ler arasında farklı PR oranları ortaya çıkmıştır. Değişik sonuçların önemli sebebi çeşitli risk faktörlerinin varlığı ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin bakım düzeylerinin farklı oluşuna bağlı olabilir. Bu da ülkemizde bildirilen PR sıklıkları arasındaki farklılığı açıklayabilir. Bu oranlarla karşılaştırdığımız da ünitemizdeki PR sıklığının %13,1 gibi düşük bir oranda olduğunu görmekteyiz. Bunun nedenlerini araştırdığımızda öncelikle YYBÜ'deki olgularımızın uygun zamanda tarama muayenesine gönderilmesi, ünitemizde yattığı dönemde aralıklı olarak takiplerinin düzenli şekilde yapılması ve PR'nin klinik olarak öneminin iyi şekilde kavranmış olmasına bağlıyoruz.

Düşük doğum haftasına sahip bebeklerde PR sıklığının daha fazla olduğunu gösteren gerek yurtiçi gerekse yurtdışı kaynaklı birçok çalışma vardır. Palmer (5) CRYO-ROP çalışmasında 27 haftadan küçük prematürelere PR insidansını %90, 28-31 hafta arasındakilerde %55,3, 32 haftadan büyüklerde ise %29,5 olarak bildirmiştir. Fledelius (157) 28 haftadan küçük prematürelere PR insidansını %72 ve 29-30 haftalık prematürelere %17, 31-32 haftalık olanlarda ise %8 olarak bildirmiştir. Fortes-Filho ark. (12) ve 28. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerde %43, 28-32. gestasyon haftaları arasında doğanlarda %23,3 ve 32. gestasyon haftasından sonra doğan bebeklerde %11,8 oranında PR gelişimi bildirmişlerdir. Akman ve ark. (62) prematüre 801 bebekte yaptıkları PR muayeneleri sonucunda 32. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerin %50,9'unda PR saptadıklarını,

%11,8'ini tedavi ettiklerini, 32-34 gestasyon haftaları arasında ise hastaların %25'inde PR geliştiğini, %3,1'inde tedavi gerektiğini, 34. gestasyon haftasından sonra doğan bebeklerin %9,1'inde PR geliştiğini ve hiçbir bebekte tedavi gereksinimi olmadığını bildirmişlerdir. Mutlu ve ark. (155) 28. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerde PR insidansını %78,8, 29-32 gestasyon haftaları arasında doğanlarda %49,1, 32-34 gestasyon haftaları arasında doğanlarda ise %37,1 bulmuşlardır. Çalışmamızdaki bebeklerin gestasyon haftalarına göre dağılımlarını incelediğimizde 28. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerin %68,3'ünde PR, %46,3 'ünde tedavi gerektiren hastalık geliştiği, 28-32 gestasyon haftası arasında doğan bebeklerin ise %42,9'unda PR, %13,1'inde tedavi gerektiren hastalık geliştiği, 32-35. gestasyon haftaları arasında doğan bebeklerin ise %22,4'ünde PR, %4,1'inin tedavi gerektirdiği, 35-37 gestasyon haftası arasında ise olguların hiçbirinde PR ve tedavi gerektiren hastalık gelişmediği görüldü. Çalışmamızda da görüldüğü gibi gestasyonel yaş arttıkça PR insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Farklı yıllara ait çalışmalardaki oranlar birbirlerine yakındır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki bakım koşullarının iyileşmesine rağmen daha küçük prematüre bebeklerin yaşatılması bunun nedeni olabilir. Tıpkı yıllara göre ünitemizdeki PR dağılımına baktığımızda 2007 sonrasında PR sıklığında artış olduğu gibi, bunun nedeni de 2007 yılı sonrasında ünitemizdeki bakım koşullarının iyileşmesine bağlı olarak daha immatür bebeklerin yaşatılması ve prematüre doğumlardaki artış ve ile açıklanabilir.

Prematüre retinopatisi için bilinen en önemli risk faktörlerinden biri de düşük doğum ağırlığıdır. CRYO-ROP çalışmasında 1251 gramın altında doğan 4099 bebeğin %65,8'inde herhangi bir evrede PR gelişimi bildirilmiştir (5). ETROP çalışmasında <1251gr doğan 6998 bebekte herhangi bir evrede PR gelişimi oranını %68 bulunmuştur (158). Sarıkabadayı ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmada 1000 gr altında PR sıklığını %73.2 ileri evre PR sıklığını %16.4, 1000-1249 gr arasında sırasıyla %60 ileri evre PR %9, 1250-1499 gr arasında PR %37,2 ileri evre PR %0.7, 1500-1999 gr arasında %11 ileri evre PR saptanmamış ve 2000 gr üstünde doğum ağırlığı olan bebeklerde PR sıklığı %7 ileri evre PR saptanmamışlardır. Ayrıca düşük doğum ağırlığının PR için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmiş ve doğum ağırlığındaki her 100 gram artışın PR riskini %30 azalttığını bildirmişlerdir. Kavuncuoğlu ve ark. (61) 1379 hastada yaptıkları PR taraması sonucunda 1000 gr'nin altında doğan bebeklerde %50, 1000-1500 gr arasında doğan bebeklerde %25, 1500-2499 gr arasında doğan bebeklerde PR gelişimini %10 olarak bildirmişlerdir. Ziylan ve ark. (159) 1000 gr'nin altında doğanlarda %65,8 Samancı ve ark. (160) %56,9, Gültan ve ark.(151) %44,5 oranında PR

geliştiğini saptamıştır. Altan ve ark. (161) ise PR görölme sıklığına 1000 gram ve altında %54,3 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki hastalar doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldıklarında 750 gr'nin altında doğup kliniğimizde takip ve tedavisi yapılan ve PR tarama muayenesine gönderilen bebeklerin %62,5'inde PR geliştiği, tedavi gerektiren hastalık oranının ise %37,5 olduğu; 750-999 gram arasında doğan bebeklerde PR gelişimi oranı %66,7 tedavi gerektiren hastalık oranı %41,7 1000-1249 gr arasında doğan bebeklerde %42,1 PR gelişimi, %15,8 tedavi gerektiren hastalık gelişimi; 1250-1500 gr arasında doğan bebeklerde %34,8 PR gelişimi, %10,9 tedavi gerektiren hastalık gelişimi; 1500-1750 gr arasında doğan bebeklerde %22,2 PR gelişimi, tedavi gerektiren hastalık gelişimi tespit edilmediği; 1750-2000 gram arasında doğan bebeklerde %33,3'ünde PR gelişimi, tedavi gerektiren hastalık gelişimi tespit edilmediği saptandı; 2000-2500 gr arasında doğan bebeklerde ve 2500 gr'nin üzerinde doğan bebeklerde de PR gelişimi tespit edilmedi. Yapılan birçok çalışmada düşük doğum ağırlığının PR ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu durum immatür ve düşük doğum ağırlığına sahip oguların daha çok komplikasyon geliştirmesi, daha uzun süre hastanede yatması, uzun süre risk faktörlerine maruz kalması ve daha ağır hastalık tabloları ile karşı karşıya kalması ile açıklanabilir. Bu nedenle ÇDDA'lı olguların PR açısından çok daha dikkatli takip edilmesi tarama ve takip muayene zamanlarının takip çizelgesine uygun zamanlarda yapılmasının çok önemli olduğunu vurgulamak isteriz.

Tüm prematüre bebekler tamamlanmamış bir retina vaskülarizasyonu ile doğarlar. Bebeğin doğumu ile birlikte yüksek oksijen düzeyine maruz kalması retina vaskülarizasyonunun gelişimini bozar. Bu nedenle retinada oluşan hipoksik ortam, yeni damar oluşumuna neden olur. Kinsey (162) oksijen tedavisinin PR üzerinde anlamlı bir etkisini saptayamamıştır. Flynn (163) transkutanöz oksijen monitörizasyonu yapılan ve kontrollü seviyede oksijen verilen bebek grubu ile oksijen monitörizasyonu yapılmadan oksijen tedavisi uygulanan bebek grubunda aynı oranda PR geliştiğini bildirmiş ve oksijen tedavisinin PR insidansından çok şiddetini etkilediğini söylemiştir. Daha sonra oksijen tedavisinin PR üzerine olan etkisini belirleyebilmek amacı ile birçok çalışma yapılmış ve bunların çoğunda yüksek düzeyde oksijen tedavisinin PR insidansı ve şiddetini artırdığı bildirilmiştir. Bugün oksijen desteği PR'nin kesin risk faktörleri arasında yer almasına rağmen oksijen desteğinin hangi bebeklerde hangi konsantrasyonda ve hangi sürede verilince PR üzerinde etkili olacağı konusunda kesin bir veri yoktur. Ayrıca PR gelişmesi için oksijen desteği de şart değildir. Lucey ve Dangman (164) hiçbir zaman oksijen tedavisi almamış fakat PR gelişmiş 95 bebek bildirmişlerdir. Ülkemizde Satar ve ark. (165) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapmış oldukları çalışmada oksijen uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında PR gelişim oranı aynı iken oksijen uygulanma süresi dikkate alındığında süre arttıkça PR gelişme riskinin arttığını saptamışlardır. Özcan ve ark. (154) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış oldukları çalışmalarında oksijen destek tedavisine göre uzun süre oksijen almanın yaklaşık 4 kat daha fazla PR gelişimini etkilediğini saptamışlardır. Çalışmamızda olgularımızı hiç oksijen desteği almayanlar, CPAP, nazal, başlık ve küvöz içi oksijen desteği alıp 7 gün ve altında alanlar, 7-28 gün arası oksijen desteği alanlar ve 28 günden fazla oksijen desteği alanlar olarak 4 gruba ayırdık. Bu 4 grup birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı biçimde oksijen tedavi süresi uzadıkça PR ve tedavi gerektiren hastalık gelişiminin arttığını gördük. Çok değişkenli analiz sonucunda oksijen tedavisinin tedavi gerektiren hastalık gelişimini 16,4 kat arttırdığını saptadık. Çalışmamızda hiç oksijen desteği almadan PR gelişen olgu saptanmadı. Bir diğer risk faktörü olarak kabul edilen MV desteği ile ilgili olarak Kim ve ark. (76) yapmış oldukları çalışmada doğum ağırlığı ve gebelik yaşı kontrol edildiğinde uzamış ventilatör tedavisinin anlamlı olarak PR'yi arttırdığını göstermişlerdir. Baska bir çalışmada ise MV desteğinin, PR ile ilişkisi olduğu gösterilememiştir (83). Sarıkabadayı ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmada mekanik ventilatörde kalmanın PR sıklığını arttırdığını belirtmişler ve yaptıkları çok değişkenli analiz sonucunda MV'nin bağımsız risk faktörü olduğunu ve PR'yi 1,2 kat arttırdığını saptamışlardır. Özcan ve ark. (154) yapmış oldukları çalışmada mekanik ventilatör desteği almanın PR sıklığını arttırdığını bildirmişlerdir. MV desteği alan olgularımızı da oksijen tedavisi alan olgularımız gibi hiç MV desteği almayanlar, 0-7 gün arasında alanlar, 7-28 gün arasında alanlar ve 28 günden fazla MV desteği alanlar olarak 4 gruba ayırdığımızda MV desteği süresinin uzamasının PR gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğunu gördük fakat tedavi gerektiren hastalık üzerine anlamlı etkisini saptamadık. Bu veriler gösteriyor ki gerek ülkemizde gerekse gelişmekte olan ülkelerde PR gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri kontrolsüz oksijen tedavisi olabilir. Ergenekon ve ark. (166) önceki yıllarda yapmış oldukları bir çalışmada küvöz içi serbest oksijen uygulamasının bebeklerde solunan oksijen konsantrasyonunu PR oluşturacak şekilde etkileyebileceğini göstermiştir. Küvöz içine dakikada 4 lt olarak uygulanan serbest oksijen bebeğin soluduğu ortamda %40'ın üzerinde oksijen içeriği sağlamakta ve bu değer halen PR oluşumu açısından risk olarak kabul edilmektedir. Aynı şekilde PR'nin matür bebeklerde gelişmekte olan ülkelerde görülmesinin nedeni kısıtlı teknolojik imkanlar nedeni ile yeterli monitörize

edilememesi olabilir. Ölçülen yüksek (%95-%100) değerlerinde uzun süre o şekilde kalmasında PR gelişiminde etkendir. Prematüre bebeklerde fetal hemoglobin yüksekliği nedeni ile nabız oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu %85-90'ın üzerine çıktıktan sonra kandaki oksijen konsantrasyonu çok kesin bilinmemektedir. Bu nedenle literatürde prematüre bebeklerde oksijen saturasyonunun %90'ların altında tutulmasının PR açısından koruyucu olabileceği belirtilmektedir (167). Fakat bizim çalışmamız 1 dakika süre ile SpO2 değerinin %95-100 arasında seyretmesi hiperoksi olarak alındığında hastalarımızın %94,9 unda hiperoksi gelişmiş olduğunu gördük. İstatistiksel olarak hiperoksinin PR gelişimine ve tedavi gerektiren hastalık gelişimine anlamlı etkisi olmadığını saptadık. Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada da hiperoksinin PR gelişimine etkisini saptamamışlardır. Tlucek ve ark. (168) yapmış olduğu 387 olguluk çalışmada hedef oksijen saturasyonu %85-93 olan ve %90-99 olan iki grup karşılaştırıldığında iki grup arasında hedef oksijen saturasyonu düşük olan grupta PR insidansının azaldığını saptamışlar. Bu çalışmada 1000 gr altı doğumlarda hedef oksijen saturasyonunun düşük tutulmasının PR sıklığını azalttığını belirtmişlerdir. Hiperoksinin yanı sıra hipoksinin de PR gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (169). Özcan ve ark. (154)'ın Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapmış oldukları 465 olguluk çalışmada 77 bebekte hipoksi geliştiğini ve bunların da %42'sinde PR olduğunu saptamışlardır.

Bir diğer risk faktörünün kan transfüzyonu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durum erişkin hemoglobinin oksijene fetal hemoglobinden çok daha gevşek bağlanması ve kolayca ayrılması ile açıklanabilir. Prematüre bebeklere erişkin hemoglobini içeren kan transfüzyonu uygulanması sonucunda, erişkin hemoglobinine zaten gevşek olarak bağlanmış olan oksijen kolayca serbestleşecek ve yeni şekillenmeye başlayan kapillere daha fazla zarar verecektir. Transfüzyon sonrası gelişen hiperoksi dokulardaki serbest oksijen konsantrasyonunu arttırarak refleks vazokonstrüksiyona yol açarak PR gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (170, 171). Ayrıca donör kanındaki eritrositler kısa ömürlüdür ve dolaşımdan çekildiklerinde içerdikleri demir depolanır. Bu demir birikimine yol açarak PR gelişiminde rol oynar. Serbest demirden korunma transferrin ile sağlanır, fakat prematürelere bu proteinin düzeyi çok düşüktür. Inder ve ark. (172) tarafından yapılan çalışmada çok düşük doğum ağırlığına sahip prematüre bebeklerde ilk yedi günde fazla eritrosit transfüzyonunun serum demiri ve transferrin saturasyonunda artışa neden olarak gestasyonel yaş, postnatal steroid kullanımı ve oksijen tedavisi gün sayısından bağımsız olarak PR riskini artırdığını gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada serum demirinin hidrojen peroksit ve süperoksit gibi

düşük reaktiviteye sahip radikalleri yüksek reaktiviteye sahip hidroksil radikaline çevirerek lipid peroksidasyonunu tetikleyen güçlü bir oksidatif hasar etkeni olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Hesse ve ark. (173) ile Dani ve ark. (174) yaptıkları çalışmalarda kan transfüzyonu ve PR gelişimi arasında anlamlı ilişki gözlemişlerdir. Englert ve ark. (175) tarafından kan transfüzyonu sayısının prematüre bebeklerde ileri evre PR'yi etkilediği bildirilmiştir. Ancak sık transfüzyonun PR gelişmesi üzerine etkisi olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (176). Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada PR pozitif olgularda kan transfüzyonu miktarının ve sayısının PR negatif gruba göre daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. Çetinkaya ve ark. (177)'nin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapmış oldukları çalışmada transfüzyon sayısı ve PR arasındaki ilişki olduğu ve daha fazla sayıda transfüzyon uygulanan grupta PR oranının istatistiksel olarak arttığını göstermişlerdir. Biz ise çalışmamız da kan transfüzyonunun PR gelişimini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığını gördük. Olgularımızı 1-2, 3-4, 5 ve üzerinde transfüzyon alanlar diye 3 gruba ayırdığımızda transfüzyon sayısı arttıkça PR gelişiminin ve tedavi gerektiren hastalığın istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığını gördük. Bu sonuçlara göre PR için riskli olduğunu düşündüğümüz olgularda kan transfüzyonu endikasyonunu doğru koymalı ve gereksiz transfüzyon uygulamalarından kaçınılmalıdır. Ayrıca çalışmamızda incelediğimiz bir diğer olası risk faktörü olan aneminin PR gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğunu gördük. Tedavi gerektiren hastalık gelişimine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmayan aneminin çok değişkenli analizle bağımsız risk faktörü olmadığını gördük. Bu sonuç bize anemiden çok aneminin tedavisinde ünitemizde öncelikli olarak kan transfüzyonu uygulanmasının tercih edilmesi ve anemi sonucu gelişen hipoksinde Faz II PR gelişimini tetiklemiş olabileceğini düşündürdü.

Doğum öncesi steroid uygulamasının retinal damar matürasyonunu hızlandırıp kapiller stabilizasyonu sağladığı ve bu şekilde PR sıklığını azalttığını öne süren yayınlar vardır (178-180). Antenatal steroidlerin klinikte kullanımının PR gelişimine karşı, hem de ileri evre PR'ye karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (87). Vasileios ve ark. (181) yapmış oldukları çalışmada ANS kullanımının PR gelişimini azalttığını belirtmişlerdir. Ancak başka bir prospektif çalışmada antenatal steroidlerin ileri evre PR riskinin azalttığı gösterilmesine rağmen istatistiksel değerlendirilmeleri anlamlı çıkmamıştır (78). Çalışmamızda annesine antenatal steroid uygulanan bebeklerde istatistiksel olarak azalmış PR gelişimi görülürken tedavi gerektiren hastalık gelişimine etkisi saptanmadı. Çok değişkenli analizlerde istatistiksel

olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Çalışmamızda annesine tokoliz uygulaması yapılan bebeklerde istatistiksel olarak azalmış PR gelişimi görülürken tedavi gerektiren hastalık gelişimine etkisi saptanmadı. Tokoliz uygulanan gebelerde PR sıklığının azalmış olarak saptanması hastaların büyük kısmına ANS uygulanması, tokoliz sonrası preterm eylemin baskılanması ve daha uygun koşullarda doğumun gerçekleşmiş olması ile açıklanabileceği kanaatindeyiz. Fakat çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır.

Mingbua ve ark. (182) yaptıkları <28 haftadan önce doğan 1064 bebek ve <27 haftadan önce doğan 715 bebeği içeren çalışmada EMR'nin PR gelişimine etkisi saptanmamıştır. Ayrıca annede gelişen inflamasyondan ziyade bebekte gelişen inflamatuvar sürecin PR ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada EMR ve PR arasında ilişki saptamamışlardır. Özcan ve ark. (154) ise tek değişkenli analizlerde risk faktörü olarak saptadıkları EMR'yi çok değişkenli analizlerde anlamlı bulmamışlardır. Çalışmamızda tek değişkenli analiz sonucunda EMR'si olan annelerin bebeklerinde istatistiksel olarak artmış PR gelişimi görülürken tedavi gerektiren hastalık gelişimine etkisi saptanmadı. Çok değişkenli analizlerden anlamlı sonuç elde edilmedi.

Apgar skorunun PR ile ilişkisini araştıran çalışmalar arasında Hammer ve ark. (183)'nin yapmış olduğu çalışmada düşük Apgar skoru olan bebeklerde PR gelişiminin arttığını bildirmişlerdir. Satar ve ark. (163) 1997'de yapmış oldukları 105 bebeklik çalışmalarında 5. Dakika Apgar skoru < 7 olan olgular perinatal asfiktik bebekler olarak değerlendirilmiş ve bu grupta PR gelişiminin daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada 1. Dakika ve 5. Dakika Apgar skoru ortalamaları ile PR arasında ilişki gösterememişlerdir. Altan ve ark. (161) 2005 yılında yapmış oldukları 150 yenidoğanı kapsayan çok merkezli çalışmalarında 1. Dakika Apgar skoru ortalamalarını karşılaştırdıklarında PR gelişen grup ve PR (-) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Sarıkabadayı ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmada PR'li olgularda 5. dakika Apgar skorunun düşük olduğunu saptamışlardır. Yalaz ve ark. (184) 1999-2001 yılları arasında yaptıkları çalışmada 1. dakika Apgar skorunun PR saptanan olgularda saptanmayanlara göre anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Çalışmamızda ise PR (+) ve PR (-) olgular karşılaştırıldığında, beşinci dakika Apgar skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Fakat çok değişkenli analizde Apgar skoru değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi.

Prematüre retinopatisi gelişmesi ve ileri evre PR gelişmesi açısından SGA bebeklerin AGA olan bebeklere göre daha yüksek risk taşıdıkları bildirilmektedir (80). Fortes Filho ve ark. (12) 2010 yılında 467 yenidoğan ile yapmış oldukları çalışmada SGA'nın PR gelişimi için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada SGA olmanın PR'yi 9 kat artırdığını bildirmişlerdir. Çetinkaya ve ark. (177) yapmış oldukları 33 olguluk çalışmalarında intrauterin büyüme geriliği ve PR ilişkisi gösterilememiştir. Kulaçoğlu ve ark. (185) yapmış oldukları 335 bebekten oluşan çalışmada intrauterin gelişme geriliğinin PR sıklığını arttırdığı saptanmıştır Tek değişkenli analizlerde SGA'nın PR gelişimini istatistiksel olarak artırdığını gördük. Tedavi gerektiren hastalık ve SGA ilişkisi ise saptanmadı. Çok değişkenli analizlerde anlamlı sonuç saptamadık. İntrauterin büyüme geriliği olan ve özellikle SGA olan olgularda PR açısından dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Prematüre retinopatisi için bir diğer olası risk faktöründe RDS tip 1 olarak düşünülmektedir. 1995-2000 yılları arasında Çin'de yapılan 458 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan üzerindeki çalışmada RDS ile PR arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (186). Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada RDS olmanın PR'yi 7 kat artırdığını saptanmışlardır. Satar ve ark. (165) 1997'de yapmış oldukları 105 bebeklik çalışmalarında RDS'nin PR gelişimine istatistiksel olarak anlamlı etkisini gösterememişlerdir. Akkoyun ve ark. (187) 88 düşük doğum ağırlıklı yenidoğan ile yaptıkları çalışmada RDS'nin erken evre PR gelişimi için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Bu olgulara uygulanan sürfaktan ile yaşam şanslarının artması sonrasında PR sıklığının artabileceği de düşünülebilir. Sürfaktan kullanımının PR üzerine etkisi net değildir. Sürfaktanın yenidoğanlar da mekanik ventilasyon süresini kısaltarak pulmoner sorunları en aza indirdiği ve bu nedenle PR ile ilişkili risk faktörlerini azaltarak PR sıklığını azalttığını bildiren yayınlar vardır (170, 188). Ancak yayınlanan Cochrane veri analizinde ileri evre PR riskinin sürfaktan tedavisi ile ilişkisi gösterilememiştir (90). Ülkemizde ise Altunbaş ve ark. (189) ile Ilıkkın ve ark. (190) yapmış oldukları çalışmalarda sürfaktan tedavisi ile PR gelişmesi arasında ilişki saptayamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda RDS gelişen ve sürfaktan uygulanan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde PR sıklığının arttığı fakat tedavi gerektiren hastalık gelişimi ile istatistiksel olarak ilişkisi olmadığını gördük. RDS ve sürfaktan uygulamasının yaptığımız çok değişkenli analizde PR ile ilişkisini saptamadık.

Kültür pozitif sepsis varlığı çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer bir olası risk faktörüydü. Mittal ve ark. (191) tarafından sistemik enfeksiyonun, retinada yeni gelişen

damarlarda hasara ve proinflatuar sitokinlerin salınımına neden olarak şiddetli PR gelişimine ve anjiogenik maddelerin salınımına (VEGF gibi) neden olabileceğini ileri sürmüştür. Brown ve ark. (192) sepsis gelişen olgularda PR gelişiminin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Gezer ve ark. (193) yaptıkları çalışmada sepsisin PR’i anlamlı olarak arttırdığını vurgulamıştır. Satar ve ark. (165) yapmış oldukları çalışmalarında sepsis ve PR arasında istatistiksel yönden önemli derecede ilişki saptamıştır. Bu durum septik hastaların çoğunlukla düşük doğum ağırlığına sahip olan, daha fazla oksijen tedavisine ihtiyaç gösteren ve genel durumları kötü olgular olması ile açıklanabilir. Hindistanda yapılan bir çalışmada ise sepsisin PR insidansını etkilemediği görülmüştür (83). Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada sepsis ve PR arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamız da tek değişkenli analizlerde kültür pozitif sepsis varlığı tespit edilen olgularda PR gelişiminin istatistiksel olarak arttığını ve tedavi gerektiren hastalık gelişimine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığını belirledik. Çok değişkenli analizlerde de sepsisin PR için bağımsız risk faktörü olmadığını gördük.

Metilksantin gerektiren apne varlığı çalışmamızda incelediğimiz bir diğer olası risk faktörüydü. Apne atağı olanlarda PR riskinin arttığı bununda artan oksijen gereksinimine bağlı olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (3,194). Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada canlandırma gerektiren apnenin PR’yi 6,5 kat artırdığını saptamışlardır. Satar ve ark. (165) yapmış oldukları çalışmada apne atağı geçiren olguların PR gelişiminin daha fazla olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda metilksantin gerektiren apnenin istatistiksel olarak PR gelişimini arttırdığını fakat tedavi gerektiren hastalık gelişimine etkisi olmadığını saptadık. Metilksantin gerektiren apnenin çok değişkenli analizlerde PR için bağımsız risk faktörü olmadığını gördük. Metilksantin gerektiren apnesi olan olguların daha çok oksijen ihtiyacı olan ve daha immatür bebekler olduğu düşünüldüğünde PR ‘nin bu grupta daha sık görülmesi olağandır. Ancak bağımsız bir risk faktörü değildir.

Intraventriküler kanama çalışmada değerlendirdiğimiz bir diğer olası risk faktörüydü. İVK gelişen bebeklerde, primer avasküler retinada oluşan hipoksik ortam nedeni ile PR riskinin arttığını savunan yazarlar mevcuttur (195). Singapur’da yapılan bir çalışmada ileri evre PR gelişen bebeklerde İVK anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (77). Altan ve ark. (161) yapmış oldukları çalışmada İVK’nın PR gelişimi ile ilişkisi olmadığını bildirmiştir. Satar ve ark. (165) yapmış oldukları çalışmada İVK gelişen olgularla PR gelişen olgular arasında ilişki gösterememişlerdir. Bizim çalışmamızda ise İVK’nın PR gelişimini anlamlı şekilde artırdığını saptadık. İVK’lı olguların genel durumu kötü ve daha immatür bebekler

olduğu düşünülürken diğer olası risk faktörlerine maruz kalmaları artmakta ve bu olgularda PR sıklığında artış görülmektedir. İVK'nın çalışmamızda tedavi gerektiren hastalık gelişimini etkilemediği görüldü. Yapılan çok değişkenli analizlerde bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı.

Prematüre retinopatisi gelişimine etki eden risk faktörleri arasında PDA da bulunmaktadır. PR gelişen bebeklerde PDA insidansı PR olmayan bebeklerden anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur (77). Allegaert ve ark. (196) PDA 'lı bebeklerde PR şiddet ve sıklığının arttığını ifade etmişlerdir. Sarıkabadayı ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmada PDA'nın PR sıklığını artırdığını ve PR gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada PDA'nın PR gelişimini 5.5 kat artırdığını bildirmişlerdir. Ilıkkan ve ark. (190) ile Satar ve ark. (165) PDA ile PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda PDA gelişimi ile PR görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. PDA'nın tedavi gerektiren hastalık gelişimine etkisini saptamadık. Yaptığımız çok değişkenli analizde de PDA'yı PR gelişimi için risk faktörü olarak saptamadık.

Prematüre retinopatisi gelişiminde oksidatif hasarın rol oynadığı düşünülmektedir. Bilirubin in vitro ortamlarda güçlü antioksidan etkisi yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (197). Prematüre bebeklerde serum bilirubin düzeyi ile antioksidan aktivite arasında yakın bir ilişki vardır. Bu nedenle yüksek bilirubin seviyelerine sahip bebeklerde PR riskinin azalacağı düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmalarda bilirubin seviyeleri ile PR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Daha önce bildirilen çelişkili klinik sonuçlara rağmen, iki adet iyi organize edilmiş prospektif çalışmada serum bilirubin düzeyleri ile PR arasında bir ilişki gösterilememiştir (96). Ancak başka bir çalışmada ise Evre 3-4 PR ile yüksek bilirubin düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (97). Altunbaş ve ark. (189) yapmış oldukları çalışmada hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde PR sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Satar ve ark. (165) yapmış oldukları çalışmada hiperbilirubinemi ve PR gelişen olgular arasında ilişki saptamamıştır. Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada PR (+) olguların PR (-) olgulara göre daha yüksek bilirubin değerlerine ulaştığı ve daha uzun süre fototerapi aldıklarını saptamışlardır. Çalışmamızda fototerapi gerektiren hiperbilirubineminin PR ile ilişkisini saptamadık. Fakat 11 kan değişimi yapılan bebeğin 7 tanesinde PR geliştiğini gördük. Bu sonuçlarla kan değişimi gerektiren hiperbilirubineminin PR gelişimini istatistiksel olarak artırdığını saptadık. Fakat tedavi gerektiren hastalık gelişimi ile aralarında ilişki bulamadık. Bu sonuç bize muhtemel olarak kan değişimi gerektiren

bebeklerin bilirubin düzeylerinin daha yüksek değerlere ulaşması, uzun süreli fototerapi alması ve klinik durumu daha kötü olan komplike hastalar olmasından kaynaklanabileceğini düşündürdü. Çok değişkenli analiz sonucunda da kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye bağımsız risk faktörü olarak saptamadık.

Shah ve ark. (77) yaptıkları çalışmada BPD olan bebeklerde daha ileri evre PR geliştiğini bildirmişlerdir. Holmstrom ve ark. (198) aynı şekilde BPD'nin PR gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu bildirmişlerdir. Vasileios ve ark. (181) yapmış oldukları düşük doğum haftalı bebeklerde kronik akciğer hastalığı ve sinerjistik risk faktörlerini araştırdığı çalışmada BPD'nin PR'yi 10,2 kat arttırdığını saptamışlardır. Çetinkaya ve ark. (177) yapmış oldukları çalışmada BPD ve PR ilişkisi gösterememiştir. Bizim çalışmamızda ise tek değişkenli analizlerde BPD'nin PR ve tedavi gerektiren hastalık sıklığını istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığını gördük. Bu sonucun ardından yaptığımız çok değişkenli analizde ise BPD ve PR gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamadık. BPD gelişen hastalarda PR sıklığının artması bu olguların daha uzun süre oksijene maruz kalması ve uzun süreli hastanede yatışı yapılan komplike hastalar olmalarından kaynaklanabilir.

Kan gazı bozukluğu (asidoz ve alkaloz) çalışmamızda baktığımız bir diğer risk faktörüydü. Kan gazında asidoz gelişen olgularda PR insidansının arttığını bildiren çalışmalar vardır (199). Satar ve ark. (165) yapmış oldukları çalışmada asidozu olan olgularda PR gelişiminin arttığını saptamışlardır. Sarıkabadayı ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmada PR ve asidoz arasında ilişki olduğunu belirtmiş ve ileri evre PR'li olguların daha düşük pH seviyelerini gördüğünü bildirmişlerdir. Özcan ve ark. (154) yaptıkları çalışmada asidoz ve PR ilişkisini gösterememişlerdir. Çalışmamızda olgulardan kan gazında alkaloz gelişenlerin PR gelişimi ile ilişkisi saptanmazken asidoz gelişmiş olan olgularda PR gelişiminin artmış olduğunu gördük. Yaptığımız istatistiksel analiz sonucunda kan gazında asidozu olan bebeklerde istatistiksel olarak artmış PR gelişimi görülürken tedavi gerektiren hastalık gelişimine etkisi saptanmadı. Çok değişkenli analiz sonucunda ise kan gazında asidoz varlığının PR gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu ve PR gelişimini 0,19 kat arttırdığını saptadık.

Hiperoksi, hipoksi, hiperkarbi ve hipokarbi gibi olası risk faktörleri incelendiğinde PR patogeneziyle ilgili olarak, neonatal yaşamın erken döneminde oksijen uygulaması ve hiperoksinin kanıtlanmış risklerini gösteren çok sayıda kontrollü çalışma vardır (85,200-202). Hiperoksi ve hipoksi arasında değişkenlik gösteren tekrarlayan oksijen değişiklikleri, artmış

total ve patolojik VEGF düzeyleri ve retinal vaskularizasyonda gecikme ile sonuçlanır (203). Doğumla birlikte monitörizasyona başlama, hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması, PR gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerdir (85). Prematüre retinopatisi gelişiminde hipokarbi veya hiperkarbinin rolü ile ilgili olarak birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Hipokarbi ve hiperkarbinin PR gelişme riskini artırdığı gösterilmiş (3), ancak başka bir çalışmada böyle bir ilişki saptanmamıştır (86). Sarıkabadayı ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmada hiperkarbi gelişen olgularda PR sıklığının arttığını belirtmişlerdir. Özcan ve ark. (154) hipoksi ve hiperkarbiyi PR gelişimi için risk faktörü olarak saptamışlardır. Çalışmamız da hipoksi ve hiperkarbi olan bebeklerde istatistiksel olarak artmış PR sıklığı görülürken, tedavi gerektiren hastalık gelişimi üzerine etkileri saptanmadı. Çok değişkenli analiz ile değerlendirildiklerinde bağımsız risk faktörü olarak görülmedi.

Yenidoğanın acil durumlarından biri olan hava kaçağı sendromları ve PR ilişkisini incelediğimizde Tammy L. ve ark.'nın (204) doğum ağırlığı >1250 gr 259 bebek ile yapmış oldukları 3 yıllık çalışmada PR ve pnömotoraks arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda yaptığımız tek değişkenli analizde pnömotoraks olan olgularda istatistiksel olarak artmış PR gelişimi saptandı ve tedavi gerektiren hastalık gelişimi ile ilişkisi gösterilemedi. Çok değişkenli analizde ise anlamlı sonuç elde edilemedi.

Trombositlerden salınan mediatörlerin VEGF üzerinden angiogenezi tetiklediğini savunan hipotezler mevcuttur (109). Anne ve ark. (108) 91 olgu ve 91 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada Evre 1 PR ve trombositopeni arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda tek değişkenli analizle istatistiksel olarak trombositopeni ve PR gelişimi incelendiğinde trombositopeni tespit edilen bebeklerde artmış PR sıklığı görüldü. Trombositopeni gelişen olgularda PR sıklığının artmış olmasını olguların diğer risk faktörlerine maruz kalmaları ile açıklayabiliriz. Çünkü bu olgular daha immatür ve daha çok komplikasyona maruz kalmış olabilirler. Ancak tedavi gerektiren hastalık gelişimine anlamlı etkisi saptanmadı. Çok değişkenli analiz ile istatistiksel olarak bağımsız risk faktörü olarak elde edilmedi.

Total parenteral nutrisyon uygulaması ve PR arasında ilişki olduğu bununda TPN alan prematüre bebeklerde hastalığın ciddiyetine bağlı olduğu bildirilmektedir (3,194). Satar ve ark. (165) yapmış oldukları çalışmada TPN alan olgularda PR gelişiminin arttığını saptamışlardır. Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada TPN ve PR arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda PR (+) ve PR (-) grupların TPN süreleri incelendiğinde PR

(+) olan grubun daha uzun süre TPN aldığı görüldü. TPN süresinin uzaması ve PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü. TPN süresi çok değişkenli analizle değerlendirildi ve TPN süresinin her 1 günlük artışının PR gelişimini 1,031 kat artırdığı tedavi gerektiren hastalık gelişimini ise 1,037 kat artırdığı görüldü. Bu durum daha uzun süre TPN alan olguların daha sorunlu hastalar olduğu, daha çok komplikasyon geliştirdikleri ve hastanede kalım sürelerinin daha uzun olması ile açıklanabilir. Ayrıca olguların anne sütüne başlama zamanları değerlendirildiğinde PR (+) grubun PR (-) gruba göre daha geç anne sütüne başladığı görüldü. Anne sütüne geç başlamanın PR gelişimini istatistiksel olarak artırdığı görüldü. Bu durum bu olguların daha uzun süre TPN almasını açıklamakta ayrıca anne sütündeki antioksidan maddelerle karşılaşmanın gecikmesi de bu durumda ortaya çıkmaktadır. Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada da PR (+) grubun PR (-) gruba göre daha geç enteral beslenmeye başladığını saptamış fakat PR ile istatistiksel olarak ilişkisi elde edememişlerdir. Çalışmamızda tedavi gerektiren hastalık üzerine anne sütüne geç başlamanın anlamlı etkisi olduğu ancak çok değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olmadığı görüldü.

Ayrıca çalışmamız da PR (+) grubun PR (-) gruba göre daha uzun süre hastanede kaldığını ve daha geç taburcu olduğunu gördük. Acunaş ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada da PR (+) grubun hastanede kalım sürelerinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. Vasileios ve ark. (181) yapmış oldukları çalışmada daha uzun süre hastanede yatan bebeklerde PR insidansının arttığını saptamışlardır. Yaptıkları çok değişkenli analizle hastanede uzun süre yatmanın PR'yi 0,98 kat artırdığını belirtmişlerdir.

Tartı alımının PR ile ilişkili olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur. Bunlardan David ve ark. (205) 111 yenidoğanla yapmış oldukları postnatal 6. Haftada tartı alımı ve PR sıklığını araştıran çalışmada postnatal 6. haftada tartı alımı az olan olgularda PR sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Fortes-Filho ve ark. (206) yapmış oldukları çalışmalarında PR (+) ve PR (-) bebeklerin postnatal 6. haftada almış oldukları tartılar arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Aydemir ve ark. (207)'nin yapmış olduğu ÇDDA'lı olgularda gestasyonel yaşın ve düşük tartı alımının ciddi PR ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada postnatal 4. haftada düşük tartı alımının PR sıklığını artırdığını görmüşlerdir. İki farklı model oluşturarak yaptıkları lojistik regresyon analizinde doğum ağırlığı ve doğum haftası alınarak yapılan lojistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörü iken diğer olası risk faktörleri kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde risk faktörü olarak saptamamışlardır. Sonuç olarak çalışmalarında postnatal 4. haftada tartı alımının (gr/kg/gün) ciddi PR için prediktif değeri

olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda olguların tartı alımları ile PR gelişimi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde taburculuktaki tartı alımlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük. Fakat PR (+) grup ve PR (-) grup arasında postnatal 4. haftada belirgin tartı alımları arasında fark olduğunu saptadık. PR (+) grubun tartı alımının yavaş olduğunu tespit ettik. Postnatal 4. haftada tartı alımının az olmasının istatistiksel olarak PR sıklığını artırdığını saptadık. Çok değişkenli analizle ise postnatal 4. haftadaki almış olduğu her 1 gram/gün tartı alımının PR'yi 0,84 azalttığını gördük.

Fortes Filho ve ark. (206) yapmış oldukları çalışmada çok değişkenli analizde devamlı ve orantılı tartı alımının PR'yi 1,03 kat artırdığını saptamışlardır. Chen ve ark. (208) Almanya'da 1646 yenidoğanla yaptıkları çalışmada doğum ağırlığı <1000 gr olmanın PR'yi 2,2 kat, gestasyon yaşı <26 haftadan önce olmanın 2,9, çoğul gebeliğin 2,1, kanıtlanmış sepsisin 2,1, PDA'nın 1,7, MV desteğinin 1,7 ve zenci olmanın PR'yi 1,2 kat artırdığını saptamış ve bu faktörleri bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlardır. Shah ve ark. (77) 564 yenidoğanla yaptıkları çalışmada bağımsız risk faktörü olarak buldukları pulmoner hemorajinin PR'yi 4,61 kat, maternal preeklampsinin 2,51 kat, MV desteğinin 1,06 kat ve düşük doğum ağırlığının 0,99 kat artırdığını saptamışlardır. Ülkemizde ise Aydemir ve ark. (207) yapmış oldukları çalışmada bağımsız risk faktörleri olarak belirledikleri düşük doğum ağırlığının PR'yi 0,99 kat, MV desteğinin 1,2 kat, PDA'nın 5,07 kat ve kanıtlanmış sepsisin 5,36 kat artırdığını saptamışlardır. Çalışmamızda lojistik regresyon analizine göre PR için bağımsız risk faktörleri olarak saptanan kan gazında asidoz olmasının 0,19 kat, TPN süresinde her bir günlük artış 1,031 PR riskini artırırken postnatal 4. haftada almış olduğu her 1 gram/gün tartı artışı PR gelişmesini 0,84 kat azaltmaktadır. Tedavi gerektiren hastalık gelişimini oksijen tedavisi almanın 16,42 kat artırdığı, TPN süresinde her bir günlük artışın 1,03 kat artırdığı ve gebelik yaşının <32 hafta olmasının 0,05 kat artırdığını saptadık. Tedavi gerektiren hastalıkla ilgili olarak saptadığımız bağımsız risk faktörleri olan oksijen tedavisi ve gebelik yaşının 32 haftadan önce olmasının bizden önce yapılmış birçok çalışma ile paralellik gösterdiğini görmekteyiz. Çocuk hekimlerini ve göz hekimlerini daha çok ilgilendiren tedavi gerektiren olgular olması nedeniyle bu bağımsız risk faktörleri dahada önem kazanmaktadır. Yapılan çok değişkenli analiz sonuçlarının birçok çalışmada farklı bağımsız risk faktörleri ortaya koyduğunu görmekteyiz bu farklılığın sebebi her YYBÜ bakım kalitesinin eşit olmaması, çalışmalardaki olgu gruplarının seçimi, hastalığın birçok faktörden etkilenmesi ve yapılan lojistik regresyon analizi yöntemlerinin farklılık göstermesidir.

Sonuç olarak, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmeler sonucunda yüksek riskli yenidoğanların mortalitesinin azalmasıyla birlikte, daha sık görülen PR'nin kalıcı görsel hasar oluşturmasını önleyebilmek için risk faktörlerinin iyi tanınması ve prematüre takiplerinin bu yönden iyi yapılması gerekmektedir. Bu nedenle ülkemizde de PR ile ilgili olarak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde daha büyük doğum ağırlıklı ve daha matür bebeklerde PR geliştiği göz önüne alınırsa ülkemiz için kendine özgü bir tarama programı oluşturulmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi gebelik yaşı 32 hafta altı veya doğum ağırlığı 1500 gr altı olan bebeklerin incelemeye alınmasını önermektedir (128). Pediatrist ve oftalmologların ortak çalışması, risk faktörlerinin tanınarak gerekli önlemlerin alınması, ailelerin bu konuda bilinçlendirilmesi, zamanında tarama, takip ve tedavinin uygulanması çok önemlidir. Bu şekilde çocukluk çağı körlüklerinin önemli bir nedeni olan PR sıklığında azalma sağlanacağını düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Haziran 2001-Ocak 2012 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı YYBÜ’de takip ve tedavi edilen 37. gestasyon haftasından önce doğumu gerçekleştiren 1957 yenidoğan bebeğin dosyaları incelendi. Bu dosyaların içinden PR gelişimi açısından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Polikliniği’nde tarama ve takip muayeneleri yapılan 570 yenidoğan bebeğin hastane dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Bu olgulardan 75’inde PR pozitif (Grup 1) saptandı. PR (+) olanlar kendi içinde tedavi gerektiren prematüre retinopatisi olanlar toplam 32 hasta (Grup 1a) ve tedavi gerektirmeyenler toplam 43 hasta (Grup 1b) olarak ikiye ayrıldı. Aynı dönemde YYBÜ’de izlenen retinopatisi pozitif olan olgularla eşleştirilen, gestasyon yaşı ≤ 32 hafta, doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan ve muayenesinde retinopati saptanmayan 100 bebek kontrol grubu (Grup 2) olarak tanımlandı. Bu olgularda PR gelişimi, tedavi gerektiren hastalığa ilerleme sıklığı ve PR gelişiminin olası risk faktörleri ile ilişkisi araştırıldı.

1. 2001-2012 yılları arasında YYBÜ’de yatıp PR muayenesi olan toplam 570 hastanın 75 (%13,1)’inde değişik evrelerde PR ve 32 (%5,61)’sinde tedavi gerektiren hastalık saptandı. Bu olgulardan gestasyon yaşı < 32 hafta olanlarda PR sıklığı %16,6 saptanırken, doğum ağırlığı < 1500 gr olgularda bu oran %17,3 olarak belirlendi.
2. Grup 1 ve Grup 2’nin demografik özellikleri prematüre retinopatisi (+) olan Grup 1 ve PR (-) olan Grup 2’deki olgular demografik özellikler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında düşük gebelik haftası, düşük doğum ağırlığı, düşük doğum boyu, düşük doğum baş çevresi ve SGA olmanın PR gelişimi istatistiksel olarak artırdığı saptandı.

3. Grup 1 ve Grup 2 olgular prenatal özellikleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında annesinde EMR olan olgularda istatistiksel olarak PR sıklığı artarken annesine ANS ve tokoliz uygulanan olgularda PR sıklığının istatistiksel olarak azaldığı saptandı.
4. Grup 1 ve Grup 2 olgular natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında doğum şekli sezeryan olan olgularda PR sıklığında azalma ve 5. dakika Apgar skoru ortalaması düşük olgularda PR sıklığının istatistiksel olarak arttığı saptandı.
5. Grup 1 ve Grup 2 olgular postnatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında oksijen tedavisi aldığı gün sayısında artış, MV desteği süresinde artış, TPN süresinde artış, anne sütüne başlama zamanında gecikme, hastanede kalım süresinde uzama, kan transfüzyon sayısında artış, kan gazında asidoz, BPD, RDS Tip1, İVK, PDA, trombositopeni, kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi, sürfaktan uygulaması, kültür pozitif sepsis, anemi, hiperkarbi, hipoksi, metilksantin gerektiren apne, hava kaçağı sendromu gelişimi, postnatal 4. haftada tartı alımının az olmasının PR gelişimini istatistiksel olarak artırdığı saptandı.
6. Grup 1a ile Grup 1b'deki olgular demografik özellikler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında düşük gebelik haftasının ve düşük doğum ağırlığının tedavi gerektiren hastalık gelişimini artırdığı saptandı.
7. Grup 1a ve Grup 1b olgular prenatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında hiçbir olası risk faktörü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı.
8. Grup 1a ve Grup 1b olgular natal özellikleri açısından karşılaştırıldığında hiçbir olası risk faktörü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı.
9. Grup 1a ve Grup 1b olgular postnatal özellikleri açısından karşılaştırıldığında oksijen tedavisi aldığı gün sayısında artış, kan transfüzyonu sayısında artış, TPN süresinde artış, anne sütüne başlama zamanında gecikmenin ve BPD'nin tedavi gerektiren hastalık gelişimini istatistiksel olarak artırdığı saptandı.
10. Lojistik regresyon analizine göre PR için bağımsız risk faktörleri olarak saptanan kan gazında asidoz varlığı PR sıklığını 0,19 kat, TPN süresinde her bir günlük artış 1,031 kat PR'yi arttırırken postnatal 4. haftada almış olduğu her 1 gram/gün tartı artışı PR gelişmesini 0,84 kat azaltmaktadır. Çok değişkenli analizde tedavi gerektiren hastalık gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptanan oksijen tedavisi almanın 16,42 kat

TPN süresinde her bir günlük artışın 1,03 kat ve gebelik yaşının <32 hafta olmasının 0,05 kat tedavi gerektiren hastalık gelişimini artırdığı saptandı.

11. Prematüre retinopatisi olgularımızın gestasyon yaşı ve doğum haftası dağılımına baktığımızda çoğunluğunun düşük doğum tartılı ve düşük doğum haftalı olgular oldukları görüldü. Bu nedenle kendi kliniğimizde gestasyon yaşı < 32 hafta ve doğum ağırlığı <1500 gram olan tüm olguların taranmasının uygun olacağı kanaatine varıldı.

ÖZET

Son yıllarda artan prematüre doğum sıklığı ve neonatolojideki gelişmelerin, özellikle son 15 yılda prematüre retinopatisi insidansının, başlangıç zamanı ve progresyon oranının değişmesine yol açtığı ve merkezler arası önemli farklar olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, Haziran 2001-Ocak 2012 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimizde izlenen prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişimi, tedavi gerektiren hastalığa ilerleme sıklığı ve prematüre retinopatisi gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri ile ilişkisini geriye dönük olarak araştırarak merkezimizin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmada 75 olguda prematüre retinopatisi (+) saptandı ve Grup 1 olarak adlandırıldı. Grup 1 kendi içinde tedavi gerektiren prematüre retinopatisi olanlar (Grup 1a; n= 32 olgu) ve tedavi gerektirmeyenler (Grup 1b; n=43 olgu) olarak ikiye ayrıldı. Prematüre retinopatisi saptanmayan gestasyon yaşı ≤ 32 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olan 100 olgu kontrol grubu (Grup 2) olarak alındı.

Çalışmamızda prematüre retinopati sıklığını %13,1, tedavi gerektiren hastalık sıklığını ise %5,61 olarak saptadık. Tekli analizlerde prenatal risk faktörlerinden erken membran rüptürünün prematüre retinopati sıklığını artırdığı, antenatal steroid ve tokoliz uygulananlarda prematüre retinopati sıklığının azaldığı saptandı. Natal risk faktörlerinden gebelik haftasının ve doğum tartısının düşük olmasının prematüre retinopati sıklığını ve tedavi gerektiren hastalık sıklığını artırdığı belirlendi. 5. dakika Apgar skoru düşüklüğünün prematüre retinopati sıklığını artırdığı saptandı. Postnatal risk faktörlerinden oksijen tedavisi, mekanik ventilasyon, kan transfüzyonu prematüre retinopati gelişimi ve tedavi gerektiren hastalık için risk faktörü olarak saptandı. İntraventricüler kanama, tedavi gerektiren patent

duktus arteriyozus, bronkopulmoner displazi, kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi, respiratuar distres sendromu, sürfaktan uygulaması, kültür pozitif sepsis, anemi, kan gazında asidoz, hiperkarbi, hipoksi, metilksantin gerektiren apne, total parenteral nütrisyon süresi, anne sütüne başlama zamanı, hava kaçağı sendromu, trombositopeni, postnatal 4. haftada tartı alımının az olması prematüre retinopatisi gelişimi için risk faktörü olarak saptandı. Çok değişkenli analizlerde prematüre retinopati gelişimi için kan gazında asidoz varlığı, total parenteral nütrisyon süresi ve postnatal 4. haftada tartı alımının az olması risk faktörleri olarak saptandı. Tedavi gerektiren hastalık gelişimi için oksijen tedavisi, total parenteral nütrisyon süresi, gestasyon yaşının <32 hafta olması bağımsız risk faktörü olarak belirlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen sonuçlar prematüre retinopatisi insidansı, tedavi gerektiren hastalığa ilerleme sıklığı, prematüre retinopatisi gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri açısından önceki çalışmalara benzerdir ve evrensel retinopati tarama programı kriterlerinin merkezimiz için geçerli olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, risk faktörü, prematüre yenidoğan

EVALUATION OF PATIENTS WITH RETINOPATHY OF PREMATURITY

SUMMARY

It has been considered that recent advances in neonatology and steady increase in premature birth especially during the last 15 years have led to an alteration in the incidence, onset, and progression rate of retinopathy of prematurity and a wide variation between centers. In this study, the development of retinopathy of prematurity, the incidence of progression to disease requiring treatment and the relationship between risk factors and the development of retinopathy of prematurity were retrospectively investigated in premature infants followed up in Neonatal Intensive Care Unit between June 2001-January 2012 in order to evaluate the results of our unit.

In this study, 75 infants were diagnosed as having retinopathy of prematurity and defined as Group 1. This group was divided into two subgroups namely those requiring treatment as Group 1a (n=32 infants) and not requiring treatment as Group 1b (n= 43 infants) A control group (Group 2) comprising 100 infants less than 32 weeks of gestational age and/or less 1500 grams of birth weight with normal retinopathy examination was included.

In our study, we found the prevalence of retinopathy of prematurity as 13,1 %, and the prevalence of those requiring treatment as 5,61 %. In univariate analysis, with regard to antenatal risk factors for the development of retinopathy of prematurity, premature rupture of membranes was found to increase whereas administration of antenatal steroids and tocolysis decreased frequency of retinopathy of prematurity. Low gestational age, low birth weight and

5-minute Apgar score increased the frequency of retinopathy of prematurity and disease requiring treatment. Postnatally, oxygen therapy, mechanical ventilation and blood transfusion were found to be risk factors for the development of retinopathy of prematurity and disease requiring treatment. Intraventricular hemorrhage, patent ductus arteriosus, requiring treatment, hyperbilirubinemia requiring exchange transfusion, respiratory distress syndrome, surfactant application, air leak syndrome, culture-positive sepsis, anemia, acidosis in blood gas, hypercarbia, hypoxia, apne requiring methylxanthine, duration of total parenteral nutrition, time to start breast feeding, thrombocytopenia, weight gain at postnatal 4th week were found to be risk factors for development of retinopathy of prematurity. Infants with bronchopulmonary dysplasia developed retinopathy of prematurity less frequently. In the multivariate analysis, arterial blood gas abnormality, duration of total parenteral nutrition and weight gain at postnatal 4th week were found to be independent risk factors for the development of retinopathy of prematurity. Oxygen therapy, hypoxemia, duration of total parenteral nutrition and gestational age <32 weeks were identified as independent risk factors for development of disease requiring treatment.

In conclusion, the results of our study are in concert with previous ones in terms of incidence, progression to disease requiring treatment and the relationship between risk factors and the development of retinopathy of prematurity and validate the usage of universal retinopathy screening program criteria in our unit.

Key Words: Retinopathy of prematurity, risk factors, premature infant

KAYNAKLAR

1. Scalif-Delfos NE, Cats BP. Retinopathy of prematurity; The continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol Scan* 1997;75:72-75.
2. Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish country. Epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:38-41.
3. Shohat M, Reisner SH, Kricler R. Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159-63.
4. Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada DI. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America *Clinical Ophthalmology* 2011;5 1687–1695.
5. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.
6. Mathew MR, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: Are we screening too many babies. *Eye* 2002;16:538-42.
7. Araz Erşan B. Prematüre Retinopatisinin Epidemiyolojik Analizi (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 2011.
8. Ergenekon E, Turan Ö, Özdek Ş, Hirfanoğlu İ, Bozkaya D, Önal E ve ark. Türkiye’de prematüre retinopatisi sıklığının durumu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010;53:4-9.
9. Sarikabadayi YU, Aydemir O, Tunay ZO, Aydemir C, Tok L, Oğuz Ş, S. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: Frequency and risk factor. *Ophthalmic Epidemiology* 2011;18:269-74.

10. Acunaş B, Esgin H, Vatansever Ü, Altıay S, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999;42:493-500.
11. Kim T, Sohn J, Pi S, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:130-34.
12. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, dos Santos PGB, da Costa MC, Procionoy RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Gra Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:893-900.
13. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G (Editörler) *Neonatoloji'de* Ankara: Güneş Tıp Kitap Evi; 2004.s.123-29.
14. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010;88(1):31-38.
15. March of Dimes White Paper on Preterm Birth The Global and Regional Toll March of Dimes Foundation White Plains, New York. Accessed on November 2, 2009.
16. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010 Feb;10 Suppl 1:S2.
17. Can G, İnce Z, Preterm yenidoğanlar. İntrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik, Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatrici 1'de*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi; 2010.s. 367-85.
18. Perk Y. Prematürite apnesi. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s.758-59.
19. Türkyılmaz C. Yenidoğanda apne. Tekinalp G, Can G (bölüm ed.). Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (Editörler). *Temel Pediatrici*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010.s. 477-8.
20. Stoll BJ, Kliegman RM. The high risk infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 16th edition. Philadelphia: Saunders Company; 2000. p.477-85.
21. Çoban A. İntrakranial kanamalar. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004.s.738-751.
22. Papile LA, Munsick BG. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103(2):273-7.
23. Wechsler SB, Wernovsky G. Cardiac Disorders. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of neonatal care* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008.p.388-435.
24. Gürakan B. Patent Duktus Arteriozus. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004.s.512-6.

25. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, Friedman H, Taylor HG, Wilson-Costello D et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 Weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: Effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics* 2008;121:73-81.
26. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID and the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-Month outcome. *Pediatrics* 2009; 123(2):674–81.
27. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: Evidence for and against treatment. *Pediatrics* 2007; 150(3):216–19.
28. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 409-432.
29. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358: 1700-11.
30. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(1):179-201.
31. Alpay F, Sarılık Y, Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004.s.560-78.
32. Maisels MJ. Jaundice. In: McDonald MG, Seshia MMK, Mullet M (eds). *Avery's neonatology pathophysiology & management of the newborn 6th edition*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.p.1532-1700.
33. Öztürk M. Enfeksiyon hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004. s.560-578.
34. Edwards MS, Baker CS. Sepsis in the newborn In: Katzsl. Geshan AA, Hatz PJ (ed). *Krugmans Infectious Diseases of Children (10th ed)* St. Lois Mosby Year Book 1998.p.415-428.
35. Çoban A. Yenidoğan enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri 4. baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.s.505-21.
36. Greenberg D, Shinwell ES, Yagupsky P. A prospective study of neonatal sepsis and meningitis in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 768-773.
37. Çoban A. Yenidoğanda hematolojik bozukluklar. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediyatri 4. baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.s. 491-504.
38. Acunaş B. Eritrosit Hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004.s.581-601.
39. Duman N. Respiratuvar distres sendromu. Tekinalp G, Can G (bölüm ed.). Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed.). *Temel Pediyatri'de*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010.s.471-473.

40. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD et al. Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007; 35(3):175-86.
41. Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda Solunum Sorunları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediyatri* 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.s.425-33.
42. Yiğit Ş. Respiratuvar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*'de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004.s.439-43.
43. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-9.
44. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*'de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004.s.495-99.
45. Özek E. Prematürede osteopeni ve rikets. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*'de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2004.s.303-7.
46. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr.* 2008 Apr;97(4):407-13.
47. Abrams SA. Osteopenia (Metabolic bone disease) of prematurity. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of neonatal care* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins 2008.p.555-57.
48. Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely: II. Report of cases-clinical aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1942;40:262-84.
49. Namara JA, Tasman WS. Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990;3:413-27.
50. Cross KW. Cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* 1973;2:954-56.
51. Hunter D.G, Mukai S. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clinics*1992;32:163-84.
52. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD. Incidence of retinopathy of prematurity ina tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1686-88.
53. Brennan R,Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I. Screening for threshold disease. *Eye* 2003;17:183-88.
54. Holmstrom G, el Azazi M, Jacobson L, Lennerstrand G. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 1993;77:417-23.

55. Schaliy-Delfos NE, Zijlmans BL, Wittebol-Post D. Screening for retinopathy of prematurity: do former guidelines still apply? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;33:35–38.
56. Riise R. Nordic registers of visually impaired children. *Scand J Soc Med* 1993;21:66–68.
57. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1686-88.
58. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: An estimate of vision loss in the United States-1979. *Pediatrics* 1981;67:924-26.
59. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992;6:233-42.
60. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84(2):77-82.
61. Kavuncuoğlu S, Akar S, Yeşinel S, Kesikminare M, Yetik H, Altuncu E ve ark. Riskli prematürelde 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji 8. Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri Kongre Kitabı (Ed. Öztürk M A, Bayat M.) 2005.s.321.
62. Akman I, Demirel U, Yenice O, Ilerisoy H, Kazokoglu H, Ozek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010;20: 931-7.
63. Ashton N. Retinal angiogenesis in the human embryo. *Br Med Bull* 1970;26:103-6.
64. Palmer EA, Phelps DL, Spencer R, Luty GA. Retinopathy of prematurity. Ed: Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP, *The Retina 4th Edition Volume 2* pp. 1449, Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2006.
65. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta paediatrica Supple* 2002;91:26-8.
66. Ferrara N, Henzel W. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res. Commun* 1989;161:851–58.
67. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983–85.
68. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:101–11.

69. Hellstrom A, Perruzzi C, M. Ju, Engstrom E, A.-L. Hard AL. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:5804–08.
70. Ostlund E, Bang P, Hagenas L, Fried G. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod* 1997;12:840–44.
71. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B et al Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth, *Pediatrics* 2003;112:1016–1020.
72. 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.
73. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L. et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10457–61.
74. Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Fole E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4851–56.
75. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999;5:1390–95.
76. Kim T, Sohn J, Pi S, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:130-34.
77. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34:169-78.
78. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005;5:18-25.
79. Chaudhari S, Patwardhan V, Vaidya U, Kadam S, Kamat A. Retinopathy of prematurity in a tertiary care center- incidence, risk factors and outcome. *Indian Pediatr* 2009;46:219-24.
80. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small for gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:193-95.
81. Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, Weinberger D, Sirota L, Snir M. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births. *Ophthalmology* 2007;114:321-24.

82. Lee KH, Hwang SJ, Kim SH, Lee SH, Yu DK, Hwang JH et al. Comparison of mortality and morbidity in multiple versus singleton very low birth weight infants in a neonatal intensive care unit. *J Korean Med Sci* 2003;18:779-82.
83. Krishna RM, Nagendra, Kalpana B. Analysis of risk factors for the development of retinopathy of prematurity in preterm infants at a tertiary referral hospital in South India. *Acta Medica Lituanica* 2006;13:147-51.
84. 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;91:1704-8.
85. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111:339-45.
86. 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;141:154-60.
87. Console V, Gagliardi L, De Giorgi A, De Ponti E. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997;68:175-79.
88. 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-birthweight infants. *J Perinatol* 2001;21:242-7.
89. Pennefather PM, Tin W, Clarke MP, Fritz S, Strong NP. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. *Br J Ophthalmol* 1996;80:420-24.
90. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001079.
91. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
92. Suk KK, Dunbar JA, Liu A, Daher NS, Leng CK, Leng JK et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS* 2008;12:233-38.
93. Neimeyer M, Fayard E, Liu T, Dunbar J. Recombinant human erythropoietin (Rhepo) treatment and incidence of retinopathy of prematurity (ROP). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4025.
94. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven W, Fielder AR, The light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP) cooperative group. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1998;338:1572-76.

95. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000122.
96. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Shimizu M, Nozawa M, Genkawa R et al. No clinical correlation between bilirubin levels and severity of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39:151-56.
97. Milner JD, Aly HZ, Ward LB, El-Mohandes A. Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *J Perinatol* 2003;23:208-11.
98. Darlow BA, Graham PJ, The Cochrane Collaboration Web Team. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000501.
99. Ambalavanan N, Wu T, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birthweight infants. *J Pediatr* 2003;142: 656-61.
100. Katz ML, Robison WG. Autoxidative damage to the retina: potential role in retinopathy of prematurity. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988;24:237-48.
101. Law MR, Wijewardene K, Wald NJ. Is routine vitamin E administration justified in very low-birthweight infants? *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 442-50.
102. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997;131:844-50.
103. Friedman CA, McVey J, Borne MJ, James M, May WL, Temple DM et al. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:79-86.
104. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hard AL, Niklasson A et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711-8.
105. Hellström A, Hård AL, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009;123:638-45.
106. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009;127:622-7.
107. Noyola DE, Bohra L, Paysse EA, Fernandez M, Coats DK. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Ophthalmology* 2002;109:80-4.
108. Anne KJ, Gui-Shuang Y. Trombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2011;15:447-50.

109. Italiano JE, Richardson JL, Patel-Hett S. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism pro-and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 2008;111:1227-33.
110. Tadesse M, Dhanireddy R, Mittal M. Candida sepsis, and retinopathy of prematurity. *Biol Neonate*. 2002; 81(2): 86-90.
111. 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): 253-61.
112. Hakeem A.H, Gamal B, Mohammed F. Retinopathy of prematurity: A study of prevalence and risk factors. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 2012;19(3): 289-94.
113. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: an international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130–34.
114. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906–13.
115. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-99.
116. Rubaltelli DM, Hirose T. Retinopathy of prematurity update. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48: 225-35.
117. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1997;100:273.
118. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471–479.
119. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group *Pediatrics* 1988;81 697-706.
120. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
121. Sarici SU, Yurdakök M, Unal S. Acute gastric dilatation complicating the use of mydriatics in a preterm newborn. *Pediatr Radiol* 2001;31:581-83.
122. Clark D, Mandal K. Treatment of retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2008;84: 95-99.

123. McLoone E, O'Keefe M, McLoone S, Lanigan B. Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2006;90:754-59.
124. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110-18.
125. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, Donahue SP, Estes RL. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:6.
126. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364:603.
127. Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:677.
128. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117:572-76.
129. Laws D, Shaw DE, Robinson J, Jones HS, Ng YK, Fielder AR. Retinopathy of prematurity: a prospective study. Review at six months. *Eye (Lond)* 1992; 6 (Pt 5):477.
130. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good WV. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy Of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009;116:332.
131. Quinn G.E, Dobson V, Kilvin J, Kaufman LM, Repka MX, Reynolds JD et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5,5 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105:1292-1300.
132. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2001;119:112-25.
133. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHTROP studies. *Arch Ophthalmol* 2003;120:1470-76.
134. Jeffrey S. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(4):939-59.
135. American Congress Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(1):67-75.
136. Accoceberry M, Carbonnier M, Boeuf B, Ughetto S, Sapin V, Vendittelli F et al. Neonatal morbidity after conservative management followed by systematic delivery at

- thirty-four weeks of gestation in preterm rupture of membranes. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005 Sep;33(9):577-81.
- 137.Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA et al. For the National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the national Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116:1353-60.
- 138.Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, (eds.). *Krugman's Infectious Diseases of Children.* 11 ed. Philadelphia: Mosby; 2004.p.545-61.
- 139.Dudell GG, Stoll BJ. Respiratory Tract Disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:728-52.
- 140.Vinekar A, Hegde K, Gilbert C. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina* 2010;30:20-3.
- 141.Uzel N, Karaböcüoğlu M, Demirkol D. Asid baz metabolizması bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediyatri* 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.s.309-15.
- 142.R.Michael Siatkowski, MD, McGee eye institute. Effect of decreasing target oxygen saturation on retinopathy of prematurity. *J AAOPS* 2010;14:406-11.
- 143.Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res* 1998;17:608-16.
- 144.Yurdakök M. Ülkemizde yenidoğan bebek sağlığı sorunu ve öneriler. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2008;18:5-9.
- 145.Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2008;17:15-19.
- 146.Darlow B.A.Incidence of retinopathy of prematurity in New Zeland. *Arch Dis Child* 1988;63:1083-87.
- 147.Clark D.I, O’Brien C, Weindling A.M, Saeed M. Initial experience of screening for retinopathy of prematurity *Arch Dis Child* 1992;67:1223-36.
- 148.Charan R, Dogra MR, Gupta A. The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol* 1995;43:123-26.
- 149.Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003;40:208-12.
- 150.Fortes Filho JB, Barros CK, da Costa MC, Procianoy RS. Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(3):209–216.

- 151.Gltan E, Kutluk S, nder F, Arsan S, Kural G.Prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. Ret-Vit 1996;3:619-24.
- 152.Bozkurt N, Anveriazar M, gt MS, Kazokoğlu H, Bav- bek T, zek E. Prematüre retinopatisi, risk faktörleri ve takip sonuçları. T Oft Gaz 1999;29:149-56.
- 153.Ziylan ř, Ulaşan S, amurlu SE. Prematüre retinopatisi risk faktörleri: oksijen, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı. MN Oftalmol 2000;7:262-70.
- 154.zcan E, Yenice , Kazokoğlu H, Bavbek T, Toker E, zek E. Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. Ret-Vit 2006;14:127-32.
- 155.Mutlu FM, Altinsoy HI, Mumcuoglu T, Kerimoglu H, Kili S, Kul M ve ark. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2008;45(5):291-8.
- 156.Darlow BA, Hutchinson JL, Simpson JM, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Evans NJ. Variation in rates of severe retinopathy of prematurity among neonatal intensive care units in the Australian and New Zealand Neonatal Network. Br J Ophthalmol 2005;89:1592–96.
- 157.Fledelius H.C. Retinopathy of prematurity in Frederiksburg country 1988-1990.A prospective investigation an update. Acta Ophthalmologica 1993;210:59-62.
- 158.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.
- 159.Ziylan ř, Yabaş , Zorlutuna N. 1000gr ve daha dşk doğum ağırlıklı bebeklerde premature retinopatisi. T Oft Gaz 2006;36:406-10.
- 160.Samancı N, Ovalı F, Dağoğlu T. Incidence of retinopathy of prematurity, Turk J Med Sci. 1996;26:371-74.
- 161.Altan T, Ovalı F, Eser İ, Uysal S, Acar N, Atay E ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde taranan bebeklerde prematrite retinopatisi sıklığı ve ilişkili faktörler. Ret-Vit 2008;16:269-72.
- 162.Kinsey V.E, Arnold H.J, Kalina R.E. PaO2 levels and retrolental fibroplasia: A report of the cooperative study. Pediatrics 1977;60:655-68.
- 163.Flynn J.T, Bancalari E,Bawol R, Goldberg R, Cassady J, Schiffman J, Feuer Wet al. Retinopathy of prematurity: A randomize prospective tiral of transcutaneous oxygen monitoring Ophtalmology 1987;94:630-37.
- 164.Lucey J.F, Dangman B.A,A reexamination of the role oxygen in retrolental fibroplasia. Pediatrics 1984;73:82-96.
- 165.Satar M, Narlı N, Soylu M, zcan A. Prematüre retinopatisi ve risk faktörleri.  Tıp Fakültesi Dergisi 1998;23:29-34.

- 166.Ergenekon E, Eroğlu D, Arslan N, Karaman H, Atalay Y. Incubator oxygen concentration during free flow oxygen treatment. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81: F235.
- 167.Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001; 84:6-10.
- 168.Tluczek PS, Corff KE, Bright BC, Bedwell SM, Sekar KC, Siatkowski RM, McGee eye institute. Effect of decreasing target oxygen saturation on retinopathy of prematurity. J AAOPS 2010;14:406-11.
- 169.Oden N.L, Phelps D.L, Statistical issues related to early closure STOP-ROP, a group-sequential trial. STOP-ROP Multicenter Study Group Controlled Clinical Trials 2003;24:28-38.
- 170.Blair BM, O'Halloran HS, Puly TH, Stevens JL. Decreased incidence of retinopathy of prematurity. J AAPOS 2001;5:118-22.
- 171.Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta A. Risk factors of treshold retinopathy of prematurity. Indian Pediatrics 2004;41:665-71.
- 172.Inder TE, Clement RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. J Pediatr 1997;131:541-4.
- 173.Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr 1997;156:465-70.
- 174.Dani C, Reali M.F, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. Early Hum Dev 2001;62:57-63.
- 175.Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2001;21:21-6.
- 176.Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective randomized study. Pediatrics 2000;106:379-80.
- 177.Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H, Özmen T.A, Prematüre retinopatisi ile serum insülin benzeri büyüme faktörü -1 arasındaki ilişki. Güncel Pediatri 2008;6:47-52.
- 178.Higgins DR, Mendelsohn LA, DeFeo JM, Uchsel R, Hendricks DK. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 1998;116:601-605.
- 179.Cosolve V, Gagliardi L, De Giorgi A, De Ponti E. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. Acta Biomed Ateneo Parmense 1997;68:175-79.

180. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Mackinnon H, Davey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001;85:933-5.
181. Vasileios G, Aikaterini D, Asproudis L. Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity. *Earl Hum Dev* 2011;87:653-7.
182. Mingbua LC, Elizabeth NA, Jonathan LH. Placenta microbiology and histology and the risk for severe retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7052-58.
183. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, Pai S, Cosby C, Jackson JK. Logistic analysis of risk factors of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986;102:1-6.
184. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akisu M, Akkın C ve ark. Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler. *T. Klin Pediatri* 2003,12:1-8.
185. Kulaçoğlu ND, Sertöz DA, Ateş O, Baykal O. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit*; 2005;13:33-37.
186. Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Chin Med Assoc* 2003;66:662-8.
187. Akkoyun İ, Oto S, Yılmaz G. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:449-53.
188. Ved G.P, Upreet D, Rohit S, Piyush G, Jolly R. Retinopathy of prematurity-Risk factors. *Indian J Pediatr* 2004;71: 887-92.
189. Altunbaş H.H, Kır N, Ovalı T, Dağoğlu T. Prematüre retinopatisi: Klinik seyir ve risk faktörleri. *T Oft Gaz* 2002;32:286-98.
190. İlıkkan D.Y, Vural M, Karaçorlu M, İlıkkan B, Perk Y, İlker Ö. Prematüre bebeklerde retinopati taraması. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi verileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000;44:122-27.
191. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins R.D. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101:654-57.
192. Brown BA, Thach AB, Song JC, Marx J, Kwun RC, Frambach DA. Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. *Int Ophthalmol* 1998;22:279-83.
193. Gezer A, Sezen F, Şerifoğlu I, Karaçorlu M. Management of retinopathy of prematurity with cryotherapy. *Eur J Ophthalmol* 1999;9:49-52.
194. Gunn TR, Easdown J. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980;65:1096-100.
195. Watts P, Adams G.G, Thomas R.M. Intraventricular hemorrhage and stage 3 threshold retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:596-99.

196. Allegaert K, Coen K, Devlieger H. On behalf of the Epibel Study Group Threshold retinopathy at threshold of viability. The Epibel Extended Report. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:239-42.
197. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh A.F, Glazer A.N, Ames B.N. Bilirubin is an antioxidant of possible physiologic importance. *Science* 1987;25:1043-46.
198. Holmstrom G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity-a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:204-7.
199. Pruhit DM, Ellison CR, Zierler S. Risk factors for retrolental fibroplasia Experience with premature infants. *Pediatrics* 1985;76:339-94.
200. Fielder AR, Posner EJ. Neonatal ophthalmology. In: Rennie JM (ed). *Roberton's Textbook of Neonatology*. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.p.835-50.
201. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:445-48.
202. Lubetzky R, Stolovitch C, Dollberg S, Mimouni FB, Salomon M, Mandel D. Nucleated red blood cells in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2005;116:619-22.
203. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated oxygen fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004;10:512-20.
204. Tammy L, Yanovitch, R. Michael S. Retinopathy of prematurity in infants with birth weight >1250 grams-insidence, severity, and screening guideline cost-analysis. *J AAPOS* 2006;10:128-34.
205. David K.W, Jan A.K, Stephen J.P. Poor postnatal weight gain: A risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4:343-47.
206. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2009) 247:831-6.
207. Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, Tunay ZO, Tok L, Erdeve O et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye* 2011;25(6):725-9.
208. Chen M, Çitil A, McCabe F, Leicht KM, Fiascone J, Dammann CE et al. Infection, oxygen, and immaturity: Interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2011;99:125-32.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜBADK 2011/110				
	PROTOKOL ADI	Prematüre Retinopatisi Olgularının Değerlendirilmesi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Betül ACUNAŞ				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 11/ 01	Tarih: 18.05.2011				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Görevli Prof. Dr. Betül ACUNAŞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Yalçın HANDEMİR'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İzinli
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. Biyostatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tip Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İzinli
Doç. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.U. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENİL
Dekan