T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRETERM VE TERM BEBEKLERDE GÖZ TARAMA SONUÇLARIMIZ

Dr. Semih Yaşar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2024

T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRETERM VE TERM BEBEKLERDE GÖZ TARAMA SONUÇLARIMIZ

Dr. Semih Yaşar

Tez Danışmanları: Prof. Dr. Betül İlkay Sezgin Akçay
Uzm. Dr. Gülay Karakuş Hacıoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2024

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecimin her aşamasında değerli bilgi ve birikimiyle bana her daim yol gösteren ve destek olan tezimin hazırlanmasında çok fazla emeği olan tez danışmanım Uzm. Dr. Gülay Karakuş Hacıoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince, klinik ve cerrahi eğitimimde bilgisi ve tecrübesiyle kendimi en iyi şekilde geliştirmemde çok büyük payı olan, tez yazım süresince desteğini esirgemeyen ve her zaman yardımcı olan hekimliğindeki başarısını ve becerisini her daim örnek alacağım eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Betül İlkay Sezgin Akçay'a,

Özellikle prematüre retinopatisi departmanındaki yıllardır özverili çalışmasıyla bu tezin ortaya çıkmasında yardımcı olan Uzm. Dr. Aslıhan Doğan Dursun'a

Asistanlık eğitimim süresince, klinik ve cerrahi eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeden paylaşan Prof. Dr. Esra Kardeş'e, Doç. Dr. Utku Limon'a, Doç. Dr. Erdinç Bozkurt'a, başasistanlarımız Uzm. Dr. Tuğba Aydoğan Gezginaslan'a ve Uzm. Dr. Işılay Özsoy Saygın başta olmak üzere tüm uzman hekim abilerim ve ablalarıma,

Asistanlık hayatım süresince tanımaktan ve çalışmaktan çok mutlu olduğum bütün asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığım tüm servis ve ameliyathane çalışanlarına,

Hayat boyu her zaman yanımda olup her türlü desteği veren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan en değerlilerim canım annem, babam ve sevgili kardeşlerim Selman Yaşar ve Sedanur Yaşar'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Semih Yaşar

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMA SİMGELER vi
TABLOLAR LİSTESİ vii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ x
ÖZET xii
ABSTRACT xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Göz Anatomisi 3
2.2. Göz ve Görmenin Fonksiyonel Gelişimi 4
2.3. Ülkemizde Term ve Pretermlerde Göz Taraması 5
2.3.1. Göz Tarama ve Muayene Yöntemleri 8
2.3.1.1. Göz Çevresi ve Ön Segment Muayenesi 8
2.3.1.2. Korneadan Işık Yansıma Testi (Hirschberg) 8
2.3.1.3. Kırmızı Refle Testi 8
2.3.2. Arka Segment Muayenesi 9
2.4. Yenidoğan Ve İnfantta Sık Görülen Göz Hastalıkları 10
2.4.1. Göz ve Gözü Çevreleyen Yapıların Hastalıkları 10
2.4.1.1. Pitozis 10
2.4.1.2. Psödopitozis 11
2.4.1.3. Kolobom 11
2.4.1.4. Ankiloblefaron 11
2.4.1.5. Kriptoftalmus 11
2.4.1.6. Hipertelorizm-Hipotelorizm 11
2.4.1.7. Epikantus 12
2.4.1.8. Entropiyon-Ektropiyon 12
2.4.1.9. Anoftalmi 12
2.4.1.10. Mikroftalmi 12
2.4.1.11. Dakriyosistosel 12

2.4.1.12. Kapiller Hemanjiom 13
2.4.1.13. Dermoid Kist 13
2.4.1.14. Nöroblastom 13
2.4.2. Kornea Hastalıkları 14
2.4.2.1. Korneal Opasite 14
2.4.2.2. Mikrokornea 15
2.4.2.3. Megalokornea 15
2.4.3. İris Hastalıkları 15
2.4.3.1. İris Kolobomu 15
2.4.3.2. Aniridi 15
2.4.3.3. Heterokromi 16
2.4.3.4. Okülokutanöz Albinizm 16
2.4.3.5. Persistan Pupiller Membran 16
2.4.3.6. Diğer Lezyonlar 16
2.4.4. Glokom 17
2.4.5. Lens Hastalıkları 18
2.4.5.1. Katarakt 18
2.4.5.2. Lens Ektopisi 20
2.4.5.3. Mikrosferofaki 20
2.4.5.4. Konjenital Afaki 20
2.4.6. Retina Ve Optik Disk Hastalıkları 20
2.4.6.1. Familyal Eksüdatif Vitreoretinopati (FEVR) 20
2.4.6.2. Kolobom 21
2.4.6.3. Optik Sinir Hipoplazisi 21
2.4.6.4. Retinoblastom 21
2.4.6.5. Coats Hastalığı 22
2.4.6.6. Persistan Hiperplastik Primer Vitreus (PHPV) 22
2.4.6.7. Torpedo Makulopatisi 23
2.4.6.8. Persistan Hyaloid Arter 23
2.4.6.9. Koroidal Nevüs 23
2.4.7. Sistemik Hastalıklarla Beraber Görülen Göz bulguları 24
2.4.7.1. Cherry Red Spot (Kiraz kırmızısı makula) 24

2.4.7.2. Astrositik Hamartom....25
2.4.7.3. Hemanjiyoblastom....25
2.4.8. Göz Travmaları....25
2.4.8.1. Doğum Travması....25
2.4.8.2. Sarsılmış bebek sendromu....26
2.5. Prematüre Retinopatisi....26
2.5.1.Tarihçe ve Epidemiyolojisi....26
2.5.2. Patogenez....27
2.5.2.1. Normal Vasküler Gelişim....27
2.5.2.2.Vaskülogenez....28
2.5.2.3. Anjiogenez....28
2.5.2.3.1. Hiperoksik Faz....28
2.5.2.3.2. Hipoksik Faz....29
2.5.3. Risk Faktörleri....29
2.5.3.1. Gestasyonel Yaş ve Doğum Ağırlığı....29
2.5.3.2. Oksijen....29
2.5.3.3. Büyüme Faktörleri, VEGF, IGF-I....30
2.5.3.4. Işık....30
2.5.3.5. Kortikosteroid Tedavisi....30
2.5.3.6. Transfüzyon....30
2.5.3.7. Vitamin A ve Vitamin E....31
2.5.4. Sınıflandırma....31
2.5.4.1. Yerleşim Yerine Göre....32
2.5.4.2. Tutulum Yerine Göre....32
2.5.4.3. Hastalığın Evresine Göre....32
2.5.4.3.1. Evre 1 (Demarkasyon Hattı)....32
2.5.4.3.2. Evre 2 (Kalkık Kenar veya Ridge)....33
2.5.4.3.3. Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon)....33
2.5.4.3.4. Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı)....34
2.5.4.3.5. Evre 5 (Total Retina Dekolmanı)....34
2.5.4.4. Preplus (Artı öncesi Hastalık) ve Plus Hastalık (Artı Hastalık)....36

2.5.4.5. Agresif Prematüre Retinopatisi(AROP) 36
2.5.4.6. Eşik Hastalık(Threshold) 37
2.5.4.7. Eşik öncesi Hastalık(Pre-Threshold) 37
2.5.5. Prematürelerde Tarama 37
2.5.6. Takip.....38
2.5.7. Tedavi.....39
2.5.7.1. Kriyoterapi 39
2.5.7.2. Lazer Fotokoagülasyon(LFK) Tedavisi.....40
2.5.7.3. Anti-VEGF Tedavisi.....40
2.5.7.4. Cerrahi Tedavi 41
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....43
4. BULGULAR.....45
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇLAR 63
7. KAYNAKLAR.....66

KISALTMA VE SİMGELER

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AOA : Amerikan Oftalmoloji Akademisi

APA :Amerikan Pediatri Akademisi

AROP : Agresif Prematüre Retinopatisi

BEAT-ROP : Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity

BPD : Bronkopulmoner displazi

CHARGE : (C-Coloboma; H-Heart defects; A-Atresia of the choanae, R-Retarded growth and development; G-Genital hypoplasia; E:Ear anomalies)

CMV : Cytomegalovirus

CRYO-ROP : Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity

D : Diyoptri

DA : Doğum Ağırlığı

EBV : Ebstein Barr Virus

EPO : Eritropoetin

ETROP : Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

FEVR : Familyal Eksüdatif Vitreoretinopati

FGF : Fibroblast growth factor

g : Gram

GY : Gestasyonel Yaş

HbA : Hemoglobin A

HbF : Hemoglobin F

HIF : Hypoxia inducible factor

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HSV : Herpes Simplex Virus

ICROP : International Classification of Retinopathy of Prematurity

IGF-1 : Maternal/plasental insülin benzeri büyüme faktörü 1

IL : Interlökinler

IVB : Intravitreal bevacizumab

LIGHT-ROP : Light Reduction for Preventing Retinopathy of Prematurity

LFK : Lazer Fotokoagülasyon

OD : Otozomal Dominant

OR : Otozomal Resesif

P : Işık Persepsiyonu

PDA : Patent Duktus Arteriosus

PDGF : Platalet derived growth factor

PHA : Persistan Hyaloid Arter

PHPV : Persistan Hiperplastik Primer Vitreus

PM : Postmenstrüel

PR : Prematüre Retinopatisi

RAINBOW : Ranibizumab versus Laser Therapy for the Treatment of Very Low Birthweight Infants with Retinopathy Of Prematurity

RLF : Retrolental Fibroplazi

TM : Torpedo Makulopatisi

TNF : Tümör nekroz faktör

TR-ROP : Retinopathy of Prematurity in Turkey study

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vasküler endotelyal growth factor

VEP : Görsel uyarılmış potansiyel

VİH : Vitreus içi hemoraji

VZV : Varisella Zoster Virus

WAGR : (wilms tümörü, bilateral sporadik aniridi, genitoüriner anomaliler ve mental gerilik)

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Göz ve görmenin fonksiyonel gelişimi 5
Tablo 2: Çocuk göz sağlığı taramasında kullanılması önerilen yöntemler 6
Tablo 3: Kırmızı refle testinde bozukluk yapan hastalıkların anatomik olarak sınıflandırılması 9
Tablo 4: İnfantil katarakt nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar 19
Tablo 5: Cherry Red Spot Görülen Metabolik Hastalıklar.....25
Tablo 6: İlk PR muayenesinin zamanlaması 38
Tablo 7: Hasta popülasyonu ve Cinsiyet durumu.....45
Tablo 8: Term Göz Bulgularının Dağılımı 46
Tablo 9: Hemoraji izlenen ve izlenmeyen bebeklerde doğum haftası ve doğum kilosu karşılaştırması.....47
Tablo 10: Preterm Göz Bulguları 48
Tablo 11: Nüks göz tedavi durumu 48
Tablo 12: PR gelişen ve gelişmeyen hastalarda ortalama doğum haftası ve kilosunun karşılaştırılması.....49
Tablo 13: Tedavisiz iyileşenlerin ortalama doğum haftası ve doğum kilosu ve tedavi gerektiren bebeklerin ortalama doğum haftası ve doğum kilosunun karşılaştırılması.....49
Tablo 14: Tedavi alıp nüks eden hastalar ile tedavi alıp nüks etmeyen hastaların ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu karşılaştırılması 50
Tablo 15: Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastalar cinsiyet açısından karşılaştırılması.....50
Tablo 16: Tedavisiz iyileşen ve tedavi gerektiren hastalar cinsiyet açısından karşılaştırılması.....51
Tablo 17: PR gelişen preterm kız ve erkek hastaların ortalama doğum haftası ve doğum kilosu karşılaştırılması.....51
Tablo 18: PR tedavisi gerektiren preterm kız ve erkek hastaların ortalama doğum haftası ve doğum kilosu karşılaştırılması 52
Tablo 19: Li-Hong Li ve arkadaşlarının çalışmasına göre göz bulguları 54
Tablo 20: Liu ve arkadaşlarının çalışmasına göre göz bulguları.....55

Tablo 21: Ma ve arkadaşlarının çalışmasına göre göz bulguları 56
Tablo 22: Ülkemizdeki çeşitli çalışmaların ve çalışmamızın PR ve ileri evre PR sıklık verileri.....60

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1: Göz küresinin horizontal kesiti 4
Şekil 2: 0-3 ay bebekler için göz muayenesi akış şeması....7
Şekil 3: Pitoz....10
Şekil 4: Ankiloblefaron....11
Şekil 5: Bilateral Anoftalmi....12
Şekil 6: Enfekte Dakriyosistosel....13
Şekil 7A: Kapiller Hemanjiom....13
Şekil 7B: Kapiller Hemanjiom....13
Şekil 8: Dermoid Kist....13
Şekil 9A: Nöroblastom....14
Şekil 9B: Nöroblastom MR görüntüsü,mavi ok ile gösterilen....14
Şekil 10: Limbal Dermoid....14
Şekil 11: Konjenital glokoma bağlı korneal ödem....17
Şekil 12: Konjenital Katarakt....18
Şekil 13: FEVR....20
Şekil 14: Kolobom....21
Şekil 15: Coats Hastalığı....22
Şekil 16: Torpedo Makulopatisi....23
Şekil 17: Koroidal Nevüs....24
Şekil 18: Cherry Red Spot....24
Şekil 19: Kliniğimizden Sandhoff hastalığına bağlı Cherry Red Spot Görünümü....24
Şekil 20: Retinal Hemoraji....26
Şekil 21: Zon sınırlarını ve kadranları gösteren retina şeması....32
Şekil 22: Evre 1 PR; beyaz oklar demarkasyon hattı, siyah oklar çentiklenme bölgesi....33
Şekil 23: Evre 2 PR (uzun oklar ridge bölgesi, kısa oklar popcorn lezyonlar)....33
Şekil 24: Zon 2'de Evre 3 PR'nin fundus görüntüsü....34
Şekil 25: Subtotal retina dekolmanı. A) Makulayı tutmayan lokalize dekolman B ve C) Makulayı içine alan subtotal dekolman....34
Şekil 26: ICROP-2021 revizyonuna göre Evre 5A PR....35

Şekil 27: ICROP 2021'e göre Evre 5B.....35
Şekil 27A: Evre 5B fundus görünümü 35
Şekil 27B: Evre 5B direkt bakı görünümü 35
Şekil 28: A:Preplus hastalık B:Plus hastalık.....36

ÖZET

Amaç: Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve araştırma Hastanesi prematüre retinopatisi (PR) polikliniğinde ayaktan muayene olan term ve preterm bebekler ile yenidoğan yoğun bakımda yatarak takip edilen preterm bebeklerin klinik ve demografik özellikleri ile muayene bulgularını ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek

Metod: Ocak 2018-Aralık 2022 tarihleri arasında muayene edilen bebeklerin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Verilerin analizinde Windows ile uyumlu SPSS(Statistical Package for Social Science) v.26 istatistik yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamız 16190 bebeğin 32380 gözü incelendi. Bebeklerin %91,85'i (n:14780) term bebek, %8,15 'i (n:1320) preterm bebek idi. Binüçyüzyirmi preterm bebeğin 2640 gözü, 14870 term bebeğin 29740 gözü incelendi . Muayene edilen 29740 term bebek gözünün %98.3'ünde (n:29229) oküler patoloji izlenmedi. Muayene edilen term bebek gözlerininin %1,7'sinde (n:511) en az bir oküler patoloji saptandı. En sık saptanan oküler patoloji bebeklerin % 1,55'inde (n:231) görülen preretinal hemoraji ve vitreus hemorajisi(VİH) idi.

Muayene edilen preterm bebek gözlerinin %73.29' unda (n:1935) prematüre retinopatisi izlenmezken, %26.71'inde (n:705) prematüre retinopatisi geliştiği görüldü.Prematüre retinopatisi gelişen 705 gözün %85,67 sında (n=604) PR tedavisiz/spontan geriledi .

Preterm bebek gözlerinin %3,82'sinde (n=101), retinopati gelişen preterm gözlerin %14,31' inde (n=101) tedavi gerektiren prematüre retinopatisi izlendi.

Sonuç: Yenidoğanda göz muayenesi rutin fizik muayenenin bir parçasıdır. İlk 3 ay görsel fonksiyonların geliştiği ve görmenin öğrenildiği bir dönem olduğu için patolojilerin erken tanı ve tedavisi önemlidir. Sadece kırmızı refle testi ile özellikle arka segment kaynaklı patolojilerin atlanma olasılığı yüksektir. Çalışmamızda en sık görülen oküler patoloji spontan gerileyen retina ve vitreus hemorajileri olmakla birlikte, tanı gecikmesi durumunda az görme ve körlüğe neden olabilecek konjenital

katarakt, glokom, familyal eksudatif vitreoretinopati(FEVR) gibi oftalmolojik patolojiler ve yaşamı tehdit edebilecek sistemik hastalıkların bileşeni olabilecek bulgular tespit edildi. Bu nedenle yenidoğan bebeklerde ayrıntılı göz muayenesi yapılması önemlidir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin şartlarının iyileşmesi preterm bebeklerin hayatta kalma şansını arttırırken morbiditeye neden olabilecek PR gibi hastalıkların görülme sıklığını arttırmıştır. Retinopati gelişiminde birçok faktör rol oynamakla birlikte doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş en önemli parametrelerdir. Term bebeklerde olduğu gibi preterm bebeklerde kapsamlı bir tarama protokolü PR kaynaklı körlüğü önlemede en önemli basamaktır. Ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ve yoğun bakım şartları her ülkenin kendi tarama kriterlerini belirlemesi gereksinimini oluşturmuştur. Ülkemizde tarama esasları Türkiye prematüre rehberinde belirtilmiştir. Son yıllarda intravitreal enjeksiyon tedavilerinin yaygınlaşması ile PR zamanında tanı ve uygun tedavi ile büyük ölçüde rehabilite edilebilen bir oftalmolojik patolojidir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, term, preterm, doğum ağırlığı, gestasyonel yaş.

ABSTRACT

Purpose: Between January 2018 and December 2022, Health Sciences University Ümraniye Education and Research hospital premature retinopathy (PR) outpatient examination of term and preterm infants and the clinical and demographic characteristics of preterm infants followed up in neonatal intensive care to evaluate the examination findings and treatment results

Method: The records of babies examined between January 2018 and December 2022 were examined retrospectively. Windows compatible SPSS (Statistical Package for Social Science) v.26 statistical method was used to analyze the data.

Results: In our study, 32380 eyes of 16190 babies were examined. 91.85% (n:14780) of the babies were term babies and 8.15% (n:1320) were preterm babies. 2640 eyes of one thousand three hundred and twenty preterm babies and 29740 eyes of 14870 term babies were examined. No ocular pathology was observed in 98.3% (n:29229) of 29740 term baby eyes examined. At least one ocular pathology was observed in 1.7% (n: 511) of term infant eyes examined. The most frequently detected pathologies were preretinal hemorrhage and vitreous hemorrhage, seen in 1.55% (n: 231) of babies.

While premature retinopathy was not observed in 73.29% (n:1935) of the preterm baby eyes examined, premature retinopathy developed in 26.71% (n:705). PR improved without treatment/spontaneously regressed in 85.67% (n=604) of 705 eyes that developed retinopathy of prematurity.

Premature retinopathy requiring treatment was observed in 3.82% (n=101) of the eyes of preterm babies and in 14.31% (n=101) of the preterm eyes that developed retinopathy of prematurity.

Conclusion: Eye examination in newborns is a part of routine physical examination. Since the first 3 months are a period in which visual functions develop and vision is learned, early diagnosis and treatment of pathologies is important.

There is a high probability of missing pathologies, especially those originating from the posterior segment, with the red reflex test alone. Although the most common ocular pathology in our study was spontaneously regressing retinal and vitreous hemorrhages, ophthalmological pathologies such as congenital cataract, glaucoma, familial exudative vitreoretinopathy (FEVR), which may cause low vision and blindness in case of delayed diagnosis, and findings that may be components of life-threatening systemic diseases were detected. Therefore, it is important to perform a detailed eye examination in newborn babies.

Improved conditions in neonatal intensive care units have increased the survival chances of preterm babies and increased the incidence of diseases such as PR that can cause morbidity. Although many factors play a role in the development of retinopathy, birth weight and gestational age are the most important parameters. A comprehensive screening protocol in preterm babies, as in term babies, is the most important step in preventing blindness caused by retinopathy of prematurity (PR). The development levels and intensive care conditions of the countries have created the need for each country to determine its own screening criteria. Screening principles in our country are stated in the Türkiye premature guide. With the widespread use of intravitreal injection treatments in recent years, ROP is an ophthalmological pathology that can be largely rehabilitated with timely diagnosis and appropriate treatment.

Key Words: Retinopathy of prematurity, term, preterm, birth weight, gestational age

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan tarama programları dünyanın tüm ülkelerinde halk sağlığı programları arasında çok önemli yeri olan koruyucu sağlık hizmetleridir. T.C Sağlık bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu 2015 senesi itibariyle bütün 0-3 aylık bebeklerde görmenin anormal olmasına neden olabilecek risk faktörlerini belirlemek ve az görmesi olan bebeklerde erken tanı ve tedavi planlamak amacıyla görme tarama programı başlatmış olup, 'ulusal görme taraması rehberini' 2019 senesinde güncellemiştir (1,2).

Görme tarama testi olarak kırmızı refle testi Amerikan Pediatri Akademisi (APA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve T.C. Ulusal Görme Taraması Rehberi tarafından doğumdan sonra önerilmektedir. Kırmızı refle testi ile bebeklerde görme taraması yaparak katarakt, glokom, retinoblastom, retinal anormallikler, sistemik hastalıklara eşlik edebilen oküler anormalikler, yüksek refraktif bozukluklar gibi göz hastalıklarında da erken tanı yapılabilinmektedir(3-5). Ülkemizde yeni doğan bebeklere kırmızı refle testi genellikle aile hekimleri ve neonatologlarca yapılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda tek başına kırmızı refle testi ile ön segment patolojileri daha kolay tanınırken, optik sinir yada retina kaynaklı ambliyojenik bazı arka segment patolojilerinin atlanabileceği gösterilmiş ve fundus muayenesiyle bebeklerin %4-%25' inde göz patolojisi tespit edilmiştir(6). Yenidoğan bebeklerde en sık görme azlığına neden olan ancak erken tanı ve tedavi ile rehabilite edilebilen hastalıklar konjenital katarakt ve prematüre retinopatisidir.

Prematüre retinopatisi (PR) düşük doğum ağırlığı ve erken doğum haftasına sahip yenidoğanlarda vasküler yapılardaki immatürite sonucu gelişen görme keskinliğini olumsuz etkileyen, fibroproliferatif bir hastaliktir (7).Prematüre retinopatisi, tarama programları ile erken teşhis ve tedavi edilebilmekte ve ciddi görme kayıplarının ve hatta körlüğün önüne geçilebilmektedir. Doğum ağırlığı(DA) ≤1500 gram(g) veya Gestasyonel yaşı(GY) ≤30 olan veya bu kriterlere göre daha büyük fakat klinik olan instabil, kardiyorespiratuar desteğe ihtiyacı olan yenidoğanların taranması Amerikan Pediatri Akademisi(APA) ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi(AOA) tarafından önerilmektedir(8).Ülkemizde ise 2021 senesinde Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından Türkiye

Prematüre Retinopatisi Rehberi DA ≤1700 g veya GY <34 olan veya bu kriterlerden büyük olup kardiyorespiratuar destek ihtiyacı olan bebeklerin taranması olacak şekilde güncellenmiştir(9).

Bu çalışmamızda Ocak 2018- Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık bilimleri Üniversitesi Ümraniye eğitim ve araştırma hastanesi prematüre retinopatisi(PR) polikliniğinde ayaktan muayene olan term ve preterm bebekler ile hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak ve taburculuk sonrası polikliniğimizde takip edilen preterm bebeklerin klinik ve demografik özellikleri ile muayene bulguları ve tedavi sonuçlarını değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

Gestasyonel yaşa göre bebekler; prematür (gestasyonel yaş 37den küçük), term(38-42 hafta arası), postterm (42 haftadan büyük) olacak şekilde gruplandırılmıştır(10). Gestasyonel yaşı 34 -36 hafta arası olan bebekler de geç preterm bebekler olarak ifade edilmektedir (11). Term ve postterm bebeklerde PR nadir izlense de görmeyi olumsuz etkileyebilecek diğer göz hastalıkları açısından taranmaları tavsiye edilmektedir (1-2).

2.1. GÖZ ANATOMİSİ

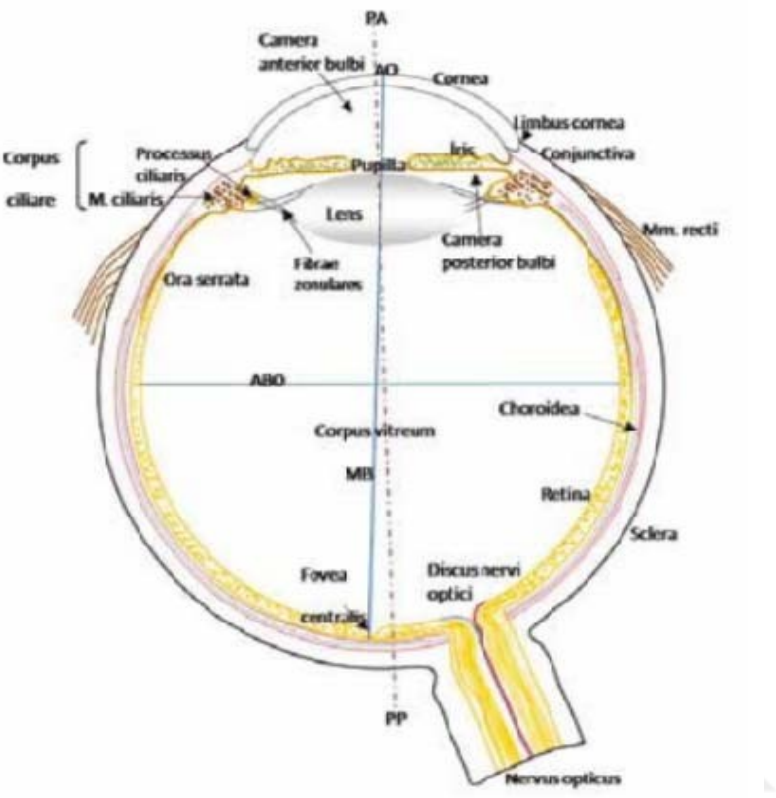
Göz küresi üç ana tabakadan meydana gelir (Şekil 1). Dış tabaka destek bölümü olup; kornea, sklera ve birleşim yerleri olan kornea skleral sulkustan (limbus) meydana gelir(10). Kornea göz küresinin ön yüzeyini saran, ışığın gözün içine girmesini sağlayan saydam, kubbe şeklinde bir dokudur. Göze gelen ışığın kırılımını sağlayarak retinaya düşmesini sağlar.

Gözün orta kısmında vasküler yapılardan zengin tabakası olan uvea yer almaktadır. Uvea arkadan öne koroidea, silier cisim ve iris olmak üzere üç bölümden oluşur. İris stromasında sfinkter pupilla ve dilatör pupilla kasları yer alır ve ışık miktarına göre irisin ortasında yer alan pupillanın açıklığını ve genişliğini ayarlarlar. Silier cisim gözün ön ve arka kamaralarını dolduran aköz sıvısını meydana getirir. İçerisindeki kasların kasılıp gevşemesiyle akomodasyon meydana gelir.

İç tabaka, retinadır(13). Retina; dışta retina pigment epiteli tabakası, içte histolojik olarak on ayrı bölümden meydana gelen nöral tabakadan oluşur (12, 14). Retinaya gelen ışık retinanın en dış tabakasında yer alan fotoreseptörler ile elektriksel sinyale dönüştürülür, bipolar hücreler aracılığıyla gangliyon hücrelerine iletilir. Gangliyon sinirlerin aksonları birleşerek optik siniri meydana getirir(15). Optik sinirin temporalinde oval sarı renkte makula yer alır, makulanın ortasına fovea denilir ve renkli görmeden sorumludur. Retinal vaskülarizasyon nazal retinada 36. Haftada temporalde ise 40. Haftada tamamlanır.

Göz küresi içinde kornea ile iris arasında ön kamara, iris ile lens arasında arka kamera, lensin arkasında vitreus boşluğu adlandırılan 3 oda bulunmaktadır. Ön ve

arka kamarada aköz sıvı yer alırken ve vitreus boşluğunda ise vitreus sıvısı yer almaktadır(12, 16).



Şekil 1: Göz küresinin horizontal kesiti(17).

PA: Polus anterior, PP: Polus posterior, AO: Axis opticus, MB: Meridiani bulbi, ABO: Aequator bulbi oculi

2.2.GÖZ VE GÖRMENİN FONKSİYONEL GELİŞİMİ

Göz; doğum sonrasında da morfolojik ve fonksiyonel olarak çok hızlı bir şekilde gelişimin sürdürmektedir (18). Göz gelişimi 10 yaşına kadar devam ediyor olsa da ilk 3 aylık dönem gelişim açısından en kritik dönemdir. Bu dönemde oluşan görme kaybı deprivasyon ambliyopisine yani göz tembelliğine yol açmaktadır(15).

Göz ve görmenin fonksiyonel gelişimi ile ilgili kriterler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Göz ve görmenin fonksiyonel gelişimi(18)

30 GY	Işık reaksiyonu mevcut, parlak ışıkla kapak kapama
34 GY	Vestibüler göz hareketlerinin gelişmesi
Doğumda	Görsel fiksasyon, optokinetik nistagmus, konjuge horizontal bakışın iyi gelişmesi, gözçapının %70'i, kornea çapının %80'i erişkin düzeyde olması
1.ay	Işık refleksinin iyi gelişmesi, gözlerin stabil olarak paralel hareket etmesi
2-5 ay	Görsel tehditte göz kırpma refleksi
2.ay	Fiksasyon ve konjuge bakışın iyi gelişmesi
3.ay	Görsel takibin iyi gelişmesi
4.ay	Fovea diferansiyonunun tamamlanması, renkli görmenin tamamlanması, akomodasyonun Gelişimi
6.ay	Füzyonel konverjansın iyi gelişmesi, stereopsisin(3 boyutlu görme.) iyi gelişmesi, VEP(görsel uyarılmış potansiyel) ile erişkin düzeyinde görme keskinliği
1 yaş	Kornea çapının %95 erişkin düzeyine gelmesi
7 ay-2 yaş	Optik sinirin demiyelinizasyonunun tamamlanması
2 yaş	Snellen testi ile erişkin düzeyinde görme keskinliği
3 yaş	Göz çapının %95 erişkin düzeyine gelmesi
10 yaş	Monooküler deprivasyon için kritik periyod sonu

2.3. ÜLKEMİZDE TERM VE PRETERMLERDE GÖZ TARAMASI

Ülkemizde Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Daire Başkanlığı tarafından 2015 yılında 0-3 aylık bebeklerde görme taraması başlatılmış olup, 2019 yılında görme taraması ulusal rehberi yayınlanmıştır(1,2).

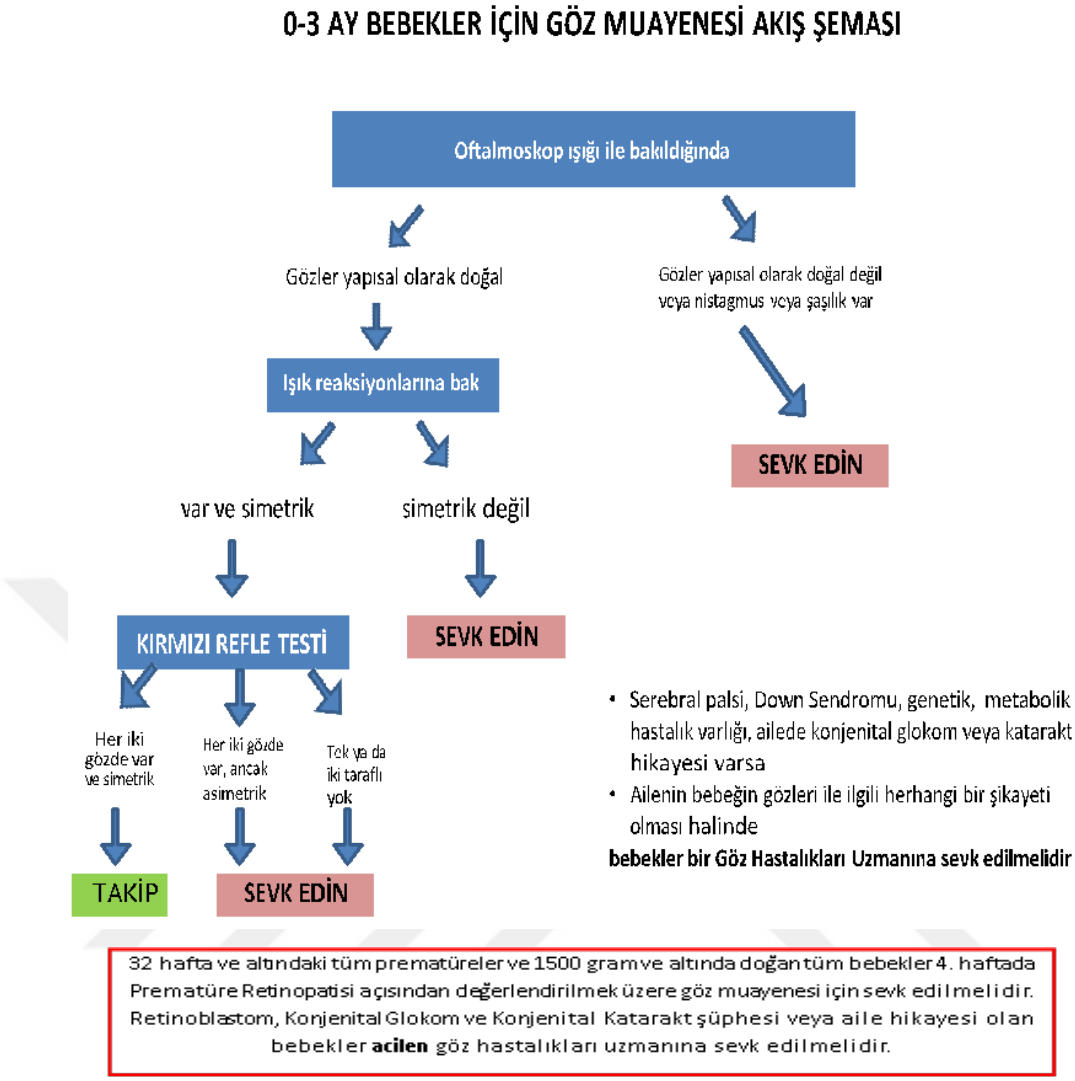
Amaç, görmenin normal gelişimini engelleyecek risk faktörlerini tespit etmek ve yetersiz görmesi olan çocukları erken dönemde saptamaktır.

0-3 aylık bebeklere "Çocuk İzlem Protokolleri" kapsamında Aile Hekimleri tarafından göz ve görme taraması kapsamında göz muayenesi ve kırmızı refle testi yapılması önerilmektedir. Rehbere göre 0-3 aylık bebekler için; göz, göz kapağı ve çevresinin inspeksiyonunu, göz hareketlerinin incelenmesi, pupil muayenesi, oftalmoskopla fundus muayenesi, kornea ışık refle testi, örtme testi, kırmızı refle testinin yapılması önerilmektedir(2) (Tablo 2).

Tablo 2: Çocuk göz sağlığı taramasında kullanılması önerilen yöntemler (2)

MUAYENE DÖNEMİ	YAPILMASI GEREKLİ MUAYENELER	SEVK KRİTERİ
YENİDOĞAN-3 AY	Hikâye	Doğum ağırlığı< 1500gr ve 32 haftanın altında doğan bebekler (prematüre retinopati riski) Ailede konjenital katarakt, retinoblastom, metabolik veya genetik hastalık öyküsü Ailenin gözde kayma farketmesi
	Göz, göz kapağı ve çevresinin inspeksiyonu	Yapısal bozukluk (örn: pitoz), tümörler (örn: dermoid kist, hemanjiom)
	Görme değerlendirmesi; fiksasyon testi*, fiksasyon ve takip testi **, göze ani yaklaşıldığında göz kırpma (2 ay ve üzeri)	3 aylık olmasına rağmen fiksasyon ve takip yapamıyorsa
	Gözlerin inspeksiyonu	Fotofobi, kronik göz yaşarması, çapaklanma
	Kayma muayenesi (Kornea ışık reflesi ve örtme testi)	Şaşılık, nistagmus varlığı
	Göz hareketleri	Hareket kısıtlılığı (paralizi veya mekanik kısıtlılıklar), ekstraoküler kas dengesizligi
	Pupil muayenesi (30 hafta ve üzerinde)	Düzensiz pupil, zayıf reaksiyon veya ışık reaksiyonunun olmaması
	Kırmızı refle testi	Yok, beyaz donuk veya asimetrik

0-3 aylık bebekler için rehbere göre yapılan muayenede gözler yapısal olarak doğal değil veya nistagmus veya şaşılık varsa, ışık reaksiyonu simetrik değilse, kırmızı refle testi asimetrikse veya tek-çift taraflı yoksa bebeklerin göz hekimine refere edilmesi önerilmektedir(Şekil 2).



Şekil 2: 0-3 ay bebekler için göz muayenesi akış şeması

Prematürite, serebral palsi, Down sendromu, ailede gözde kayma öyküsü, göz tembelliği 5'in üzerinde gözlük numarası kullanma öyküsü, metabolik hastalıklar, sensörinöral işitme kaybı, Refsum Hastalığı varlığı, ailede bebeklik ve çocukluk döneminde glokom ve katarakt bulunma öyküsü, bebekte kraniyofasyal anomali, kapak düşüklüğü, pitozis, hemanjiom, nazolakrimal kanal patolojisi öyküsü, ailenin bebekte göz patolojisi olmasını düşünmesi gibi durumlarda göz muayenesi sonuçlarına bakılmaksızın bebeklerin aile hekimleri tarafından göz hekimine refere edilmesi önerilmektedir(2, 3).

Prematüre retinopatisi için yapılan tarama programları ile erken teşhis ve tedavi sağlanabilmekte ve ciddi görsel bozuklukların ve hatta körlüğün önüne geçilebilmektedir. Düşük DA ve GY PR gelişiminde en önemli iki risk faktörü olarak

kabul edilmektedir (19,20). Her ne kadar Dünya sağlık örgütü 32 haftadan küçük ve 1500 g altı bebeklerin prematüre retinopatisi açısından taranmasını önerse de ülkelerin yeni doğan yoğun bakım ünite şartlarını gözeterek kendi tarama kriterlerini belirlemesi önerilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda; 2021 senesinde Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi yayınlanmış olup 1700 g altı veya 34. Gestasyonel yaştan küçük olan veya bu kriterlerden büyük olup kardiyorespiratuar destek ihtiyacı olan bebeklerin taranması önerilerek rehber güncellenmiştir(9,21).

2.3.1. Göz Tarama ve Muayene Yöntemleri

2.3.1.1. Göz Çevresi ve Ön Segment Muayenesi

Optimal ışık altında inspeksiyonla orbitanın büyüklüğünü, simetrisini; kapakların şekli ve simetrisini ve kornea limbusu ile ilişkisini, göz kürelerinin şeklini büyüklüğünü saydamlığını ve simetrisini değerlendirebilmektedir(18).

Ön segment muayenesinde en doğru sonuca ulaşmak için taşınabilir veya sabit yarık ışık kaynağı olan mikroskop sistemi kullanması önerilmektedir(18).

2.3.1.2. Korneadan Işık Yansıma Testi (Hirschberg)

Hekim bir ışık kaynağı ile ışığı hastaya 50 cm mesafe olacak şekilde iki gözün arasına yani burun köküne doğru düşürür, korneadan yansıyan ışığın pupilla merkezine olan uzaklığı ve iki göz arasındaki simetri subjektif olarak inceler(18).

2.3.1.3. Kırmızı Refle Testi

Kırmızı refle testi, karanlık bir odada direkt oftalmoskopun sıfır lens gücü ayarına getirelerek yaklaşık 30-45 cm mesafeden pupillaya ışık düşürülerek yapılır(3, 5). Her iki göz aynı zamanda değerlendirilir. Testin normal olarak değerlendirilebilmesi için kırmızı refle her iki gözden yansımalı ve benzer karakterde olmalıdır. Normal bir gözde kırmızı refle, parlak kırmızı-sarı (veya yoğun pigmentli, kahverengi gözlü hastalarda açık gri renkte) olmalıdır. Kırmızı reflede koyu lekeler, donuk bir kırmızı refle, kırmızı bir reflenin olmaması veya beyaz reflenin (lökokori) alınması durumunda hasta oftalmoloğa refere edilmelidir(5)

Görme tarama testi olarak kırmızı refle testi APA tarafından doğumdan sonra önerilmektedir(3).Birçok ülkede kırmızı refle testi ile kullanılarak yapılan yenidoğan tarama testleriyle sadece katarakt değil, yüksek kırma kusurları gibi çeşitli göz patolojilerin erken teşhisi sağlanabilmiştir. Kırmızı refle testinin yenidoğan fizik muayenesinin bir parçası olması tavsiye edilmektedir.

Kırmızı refle testinde bozukluk yapan olan nedenler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Kırmızı refle testinde bozukluk yapan hastalıkların anatomik olarak sınıflandırılması (15)

ANATOMİK YERLEŞİM	KIRMIZI REFLEDE BOZULMA NEDENİ OLAN OLASI ETKEN
GÖZYAŞI TABAKASI	**Mukus birikintisi, yabancı cisim**
KORNEA	**Yüzey düzensizliği, yabancı cisim, opasite**
İRİS	**Persistan pupiller membran**
LENS	**Katarakt**
VİTREUS	**Persistan hiperplastik primer vitreus(PHPV), vitreUS hemorajisi(VİH), vitre içi inflamasyon**
RETİNA VE KOROİD	**Retina dekolmanı, prematüre retinopatisi(PR), retinoblastom, toxoocara granülomu, retinit, Coats Hastalığı, koryoretinal kolobom, retinal displazi,** **Büyük koryoretinal skar, Norrie Hastalığı**

2.3.2. Arka Segment Muayenesi

Muayene retinayı daha iyi görebilmek ve periferik retinayı değerlendirebilmek için pupiller dilatasyon gerekmektedir. Pupiller dilatasyon için önerilen; muayeneden yaklaşık 1 saat önce 5 dakika aralıklarla %0,5'lik tropikamid (Tropamid %0,5 Bilim İlaç, Türkiye) ve %2,5'lik fenilefrin (Mydfirin %2,5, Alcon, USA) ile birer damla 3 kez damlatılmasıdır. Yeterli dilatasyon görülmezse damlalar yeniden damlatılabilir fakat damlaların bazı yan etkileri de olabilmektedir. Bu ciddi yan etkilerden bazıları taşikardi, bradikardi, hipertansiyon, apne ve paralitik ileustur (22-24).

Muayeneden hemen önce ağrıyı engellemek için topikal %0,5'lik proparakain (Alcaine, SA Alcon-Couvreur NV, Puurs, Belgium) gibi topikal anestezik bir damla damlatılarak uygun boyutta steril kapak spekulumu takılır. Binoküler indirekt oftalmoskopla 20 ve/veya 28 D lensler yardımıyla retina muayenesi gerçekleştirilir. 20 D lens, ön segmenti ve arka segmentte arka kutbu ve plus hastalığı değerlendirmede oldukça yararlıdır. 28 D lens ise daha çok periferik retinayı görüntülemede ve tunica vasculosa lentis, katarakt, vitreus bulanıklığı gibi fundusun yeterince görülemediği durumlarda oldukça yararlıdır. Özellikle prematüre bebeklerde skleral depresör ile indentasyon yaparak periferik retinal vaskülarizasyon değerlendirilir. Muayene sırasında elde edilen fundus bulguları kayıt altına alınarak takip sıklığı belirlenir.

2.4. YENİDOĞAN VE İNFANTTA SIK GÖRÜLEN GÖZ HASTALIKLARI

2.4.1.Göz ve Gözü Çevreleyen Yapıların Hastalıkları

2.4.1.1. Pitozis:

Üst göz kapağı normalde üst limbusu 1,5-2 mm örter, bu mesafe artış meydana gelirse pitozis denir(25)(Şekil 3). Pupillayı örttüğü zaman ambliyopi meydana gelebilmektedir. En sık nedeni levator palpebralis kasının gelişimsel disgenezisidir (26). Sıklıkla sporadik ve tek taraflıdır (%70). Diğer etkenler olarak; travma, okülomotor sinirin inervasyon bozukluğu, Horner sendromu, Myastenia Gravis sayılabilir.

Horner sendromu; etkilenen tarafta miyozis, pitozis, anhidrozis ve bazı hastalarda heterokromiyi de kapsayan bir patolojidir(27). Bebeklik ve çocukluk döneminde görülen Horner sendromunda kesinlikle beyin, boyun ve göğüs görüntülemeleri ile hastalar olası maligniteler açısından incelenilmelidir(27).



Şekil 3: Pitozis

2.4.1.2. Psödopitozis:

Göz küresinini normalden küçük olması veya orbitada derin yerleşimli olması nedeniyle oluşan görünüme yalancı pitozis denmektedir.

2.4.1.3. Kolobom:

Kapaktaki küçük çentiklenmeden, tüm kapak kenarının yokluğuna kadar değişebilen kapak yapılarının tam ya da kısmi eksikliği ile karakterize konjenital bir patolojidir. Bazı sendromik hastalıklarla birlikteliği vardır, en sık görüldüğü sendrom Goldenhar sendromudur ve yüz, vertebra, kulak anomalileri de eşlik edebilmektedir(28).

2.4.1.4. Ankilobleferon:

Kapak kenarlarının kısmi ya da tam olarak yapışması karakterize bir durumdur(Şekil 4).Genellikle izole bir patolojidir ve glob genellikle normaldir.



Şekil 4: Ankiloblefaron

2.4.1.5. Kriptoftalmus:

Alt ve üst göz kapaklarının birleşik olmasıyla karakterizedir. En sık eşlik ettiği sendrom Fraser Sendromudur(29). Kapak altındaki oküler dokular genellikle malformedir.

2.4.1.6. Hiper-Hipotelorizm:

Orbitaların ön medyan duvarlarının birbirine uzak-yakın olması durumudur. Hipotelorizm, holoprosensefali gibi orta hat anomalileriyle birlikte görülebilmektedir.

2.4.1.7. Epikantus:

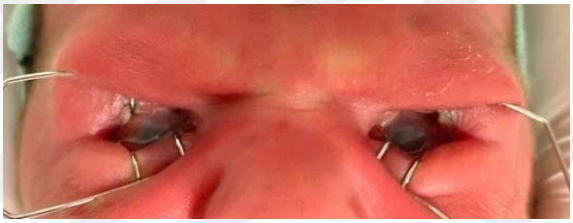
Kapak anomalileri arasında en sık görülenidir. Kapaklar arasında vertikal uzanan ve iç kantusu örten yarım ay görünümündeki cilt kıvrımıdır.

2.4.1.8. Ektropiyon-Entropiyon:

Alt veya üst kapakların korneanın tersine-korneaya doğru dönmesi durumudur. Doğuştan entropiyon nadir izlenmesine rağmen ektropiyon buftalmus, mikroftalmus ile birlikte görülebilmektedir.

2.4.1.9. Anoftalmi:

Doğuştan gözün olmamasıdır(Şekil 5).Tek görülebileceği gibi başka merkezi sinir defektleri, trizomi 13 ve diğer göz anomalileri ile birliktelik gösterebilir.



Şekil 5: Bilateral Anoftalmi

2.4.1.10. Mikroftalmi:

Doğuştan gözün küçük olmasıdır. İzole primer bir göz hastalığı olarak görülebilmekle beraber intrauterin enfeksiyonlar (özellikle cytomegalovirus(CMV), rubella gibi), kraniyofasyal anomaliler, ön segment disgenezisi sendromları başta olmak üzere yüzlerce sendromla birliktelik gösterebilir.

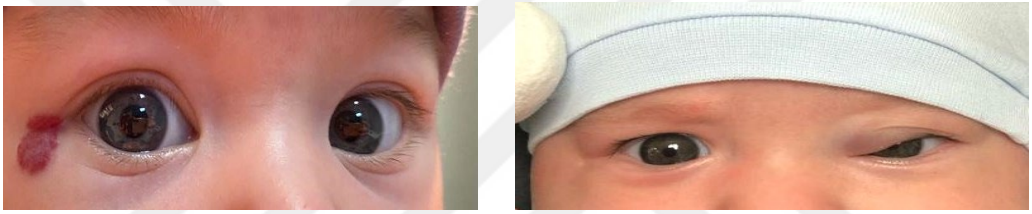
2.4.1.11. Dakriyosistosel:

Lakrimal sistemin hem proksimal hem distal olarak tıkanıklığı sonucunda lakrimal kesenin amniyotik sıvı ve mukoid sekresyonla şişmesi ile ortaya çıkan patolojiye denir(30)(Şekil 6).Aynı zamanda Mukosel olarak da adlandırılmaktadır. Enfekte olarak akut dakriyosistite neden olabilir. Tedavi olarak kesenin drenajı sağlanması gerekmektedir.



Şekil 6: Enfekte Dakriyosistosel

2.4.1.12. Kapiler Hemanjiom: Doğumdan birkaç hafta sonra farkedilmeye başlar ve ilk 6 ayda hızlı bir şekilde büyüyebilmektedir(31)(Şekil 7A ve 7B). Görmeyi engelleyerek veya astigmatizmaya sebep olarak göz tembelliği yapabilir. Tedavi kullanılan ajan olarak propranolol, sistemik kortikosteroid, interferon alfa tercih edilebilmektedir(32).



Şekil 7A ve 7B: Kapiller Hemanjiom

2.4.1.13. Dermoid kist: Yüzey ektodermini oluşturan elemanların kaş, kapak ve orbitada embriyonik kleftin kapanma bölgelerinde hapsolması sonucu gelişen koristomatöz malformasyondur(33). En sık kaşların dış kısmında ve üst kapaklarda izlenir(Şekil 8).



Şekil 8: Dermoid Kist

2.4.1.14. Nöroblastom:

Adrenal medulla ve sempatik ganglionlarda görülen ve primitif nöral krest hücrelerinden köken alan bir tümördür. Hastaların küçük bir kısmı ise ilk kez orbita metastazına bağlı belirtilerle başvurabilir (34,35). Orbital nöroblastomun

karakteristik bulguları tek veya iki taraflı hızlı ilerleyen proptozis, periorbital ekimoz ve ödemdir. Bu bulguların bir araya geldiği zamanki görünüm "rakun gözü" olarak isimlendirilmiştir(36)(Şekil 9).



Şekil 9A: Nöroblastom



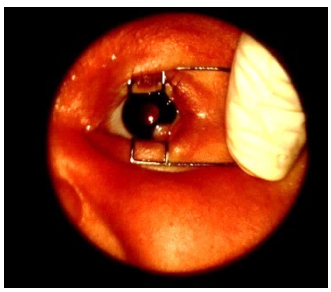
Şekil 9B: Nöroblastom ile gösterilen MR görüntüsü, mavi ok ile gösterilen

2.4.2. Kornea Hastalıkları

Yenidoğanda kornea çapı 9-10 mm'dir ve 1-2 yaşa geldiğinde erişkin çapa ulaşmaktadır(37). 30 haftadan daha önce doğan prematüre bebeklerin korneası fizyolojik olarak hafif bulanık izlenebilir, ancak miadında doğan bebeklerin ve çocukların korneası saydam izlenmesi gerekmektedir(38).Korneası normal ölçüsü dışında olan veya saydam olmayan çocuklarda geri dönüşü olmayan ambliyopi ve görme kaybı meydana gelebilmektedir.

2.4.2.1. Korneal opasite:

Ayırıcı tanıda başlıca düşünülmesi gereken durumlar arasında Peters anomalisi, konjenital glokoma bağlı buftalmus, konjenital keratit (rubella, herpes simpleks virüse bağlı), konjenital korneal distrofiler, sklerokornea, limbal dermoid, metabolik hastalıklar (mukopolisakkaridoz, mukolipidozlar, sfingolipidozlar) ve doğum travması(forsepse bağlı) yer almaktadır(38-40) (Şekil 10).



Şekil 10: Limbal Dermoid

2.4.2.2. Mikrokornea:

Kornea çapının yenidoğanda 9 mm'nin altında olması durumudur. Mikroftalmiyle beraberlik gösterebilir.

2.4.2.3. Megalokornea:

Kornea çapının 12 mm'den fazla olması durumudur. X'e bağlı resesif geçiş gösterebilir. Down Sendromu, Marfan Sendromu, kraniyosinostozlar ve Alport Sendromu ile birliktelik gösterebilir(41). Miyopiye ve korneal opasiteye sebep olabilir.

2.4.3. İris Hastalıkları

2.4.3.1. İris Kolobomu:

Bölgesel bir açıklık ya da pupilla kenarında çentikli bir görünüme sahip sık izlenen gelişimsel bir malformasyondur(42). İzole izlenebileceği gibi; mikroftalmi, katarakt, anoftalmi gibi diğer göz anomalileriyle ya da sindaktili, polidaktilii, kardiyovasküler anomaliler, kraniyofasiyal distrofi, anal atrezi, CHARGE sendromu((C-Coloboma; H-Heart defects; A-Atresia of the choanae, R-Retarded growth and development; G-Genital hypoplasia; E:Ear anomalies) trizomi 13, trizomi 18 gibi sistemik anomalilerle birliktelik gösterebilir(42-44). Hastaların %60'ında bilateral tutulum görülmektedir(43).

2.4.3.2. Aniridi:

İrisin doğuştan tam yokluğu veya hipoplazik olma durumudur. %98 oranında herediter izlenir ve otozomal dominant(OD) kalıtım gösterir(40). PAX6 geninde mutasyon mevcuttur(45, 46). Sporadik vakaların 1/3'ü Wilms tümörü ile birliktelik gösterir. Bu vakaların %80'inde 5 yaşından önce Wilms tümörü meydana gelmektedir. Wilms tümörü açısından abdomen Ultrasonografi(USG) ile takip edilmeleri gerekmektedir(40). Wilms tümörü olan olgularda WAGR sendromu (wilms tümörü, bilateral sporadik aniridi, genitoüriner anomaliler ve mental gerilik) ile birliktelik görülebilmektedir.

2.4.3.3. Heterokromi:

İki irisin birbirinden farklı renkte olmasıdır; doğuştan ya da edinsel olabilir. Hiperkromi olması oküler melanositoz, okülodermal melanositoz veya Waardenburg sendromunun varlığını düşündürebilir.

2.4.3.4. Okulokutanöz Albinizm:

Saç, deri, gözlerin yaygın depigmentasyonu ile karakterize melanin sentezindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan herediter bir hastalıktır.

Hastalarda nistagmus, iriste hipopigmentasyon, foveal hipoplazi, görme keskinliğinde azalma, refraksiyon bozuklukları, strabismus, ışık hassassiyeti izlenebilir(47). Ayırıcı tanıda Hermansky Pudlak sendromu, Chediak-Higashi sendromu, Gricelli sendromu ve Waardenburg sendromu akla gelmelidir.

2.4.3.5. Persistan pupiller membran:

İntrauterin hayatta 9.haftada gelişim göstermeye başlayan tunica vasculosa lentis, 34.hafta itibariyle regrese olarak tamamen yok olmaktadır(48). Bu membran prematüre bebeklerde tamamen regrese olmayabilir veya kalıntıları zaman içinde görme fonksiyonunu bozmadan atrofiye uğrayabilir. Ancak bazen de pupillayı tamemen kaplayarak görmeyi olumsuz etkileyebilir. Bu durumda cerrahi tedavi ile çıkartılması gerekir.

2.4.3.6. Diğer lezyonlar:

Lisch nodülleri: İris yüzeyinden hafif kabarık, birbirinden ayrık duran melanositik hamartamöz lezyonlardır. Nörofibromatözis tip 1 ‘de görülür.

Brushfeld lekeleri: Trizomi 21’li hastaların %86’sında normal nüfusun %25’inde görülebilen sarı-beyaz renkte etrafında stromal hipoplazik alan ile birlikte hiperselüler iris dokusudur.

İris nevüsleri: Sık görülen irisin benign melanositik neoplazidir. İris melanomlarından ayırt etmek için periyodik oftalmolojik muayene yapılması gerekir.

2.4.4. Glokom

Glokom; intraoküler basınç yüksekliğini nedeniyle görme alanı kaybı ile karakterize optik sinir hasarına denir. Çocuklukta nadir olarak görülse de körlüğe sebep olan en önemli hastalıklardan biridir(49). Hayatın ilk 3 senesinde ortaya çıkan glokoma infantil veya konjenital glokom olarak tanımlanır.

Primer konjenital glokom, intrauterin dönemde trabekulum disgenezisine bağlı olarak, hümör aközün sirkülasyonundaki tıkanma nedeniyle intraoküler basınç artışı ile karakterize gelişimsel glokom tipidir(50). Olguların çoğunluğu bilateralite göstermekte ve erkeklerde sık görülmektedir(51).

Primer konjenital glokom, intraoküler basıncın artışı sonucu göz küresinin büyümesi yani buftalmus, korneal ödem, korneal opasite, descemet zarının yırtılması ve optik atrofi ile karakterize bir hastalıktır(38, 51, 52).(Şekil 11).Etkilenen olguların %40'ında belirtiler doğumda ortaya çıkar ve genellikle yaşamın ilk yılında tanı konulur. Tedavi edilmeyen olgularda körlük kaçınılmaz bir sondur(52).



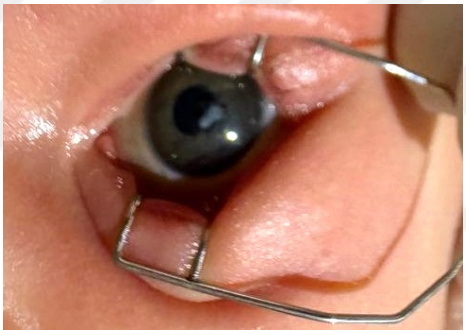
Şekil 11: Konjenital glokoma bağlı korneal ödem

Trizomi 21, Marfan Sendromu, Weill−Marchesani Sendromu, Stickler Sendromu, homosistünüri, Mukopolisakkaridozlar, konjenital herediter endoteliyal distrofi, Lowe Sendromu, Axenfeld-Rieger, aniridi, Peters Plus Sendromu, Sturge Weber, konjenital rubella, Nörofibromatızis ile birliktelik gösterebildiği saptanmıştır(53). Otozomal resesif ve otozomal dominant olarak geçiş gösterebildiği bildirilmiş ve akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde insidansı 1/2500'ye kadar inmiştir(54). İlaç tedavisi göz içi basıncını azaltmak için destekleyici bir rol oynamaktadır, kesin tedavisi cerrahi tedavidir(55).

2.4.5. Lens Hastalıkları

2.4.5.1. Katarakt

Lensin saydamlığını kaybederek opaklaştığı durumdur. İlk bir yıla kadar olanlar infantil katarakt, ilk bir ay içerisinde saptanan kataraktlar ise konjenital katarakt olarak isimlendirilir; fakat birbirinden ayırt edilmesi oldukça zordur(56) (Şekil 12). İnfantil katarakt, görmede bozukluk ve körlüğe neden olabildiği için erkenden teşhis ve tedavi edilmesi gereken bir patolojidir(56). Dünya'da çocuk körlüklerinin yüzde onunun nedeni olarak gösterilir(56-58).Yenidoğan göz taramasının en önemli amaçlarından biri konjenital katarakta bağlı görme kaybını engelleyerek önlenebilir körlüğün ortadan kaldırılmasıdır(56, 57, 59). Katarakt; sendromik ve sistemik hastalıklara eşlik edebilmektedir(Tablo 4).



Şekil 12: Konjenital Katarakt

Tablo 4: İnfantil katarakt nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar(56, 57)

1. İzole katarakt
2. İlişkili ipsilateral oküler bozukluk (Mikroftalmi, persistan hiperplastik primer vitreus, aniridi, aniridi plus, ön kamara disgenezi sendromu, prematürite retinopatisi, ektopia lentis, posterior lenticonus, intraoküler tümör)
3. İntrauterin enfeksiyon/maternal enfeksiyon embriyopati(Kızamıkçık, sitomegalovirüs, varisella- herpes zoster, herpes simpleks, toksoplazmoz, sifiliz, Epstein-Barr virüsü, kızamık, poliomyelit)
4. İntrauterin ilaç kullanımı (Klorpromazin, kortikosteroidler, sülfonamidler, D vitamini, A vitamini)
5. İntrauterin iyonize radyasyon
6. Prenatal/perinatal metabolik bozukluk (Galaktozemi, galaktokinaz eksikliği, hiperglisinüri, sialidoz, α-mannozidoz, sorbitol dehidrojenaz eksikliği, hipokalsemi (idiopatik), hipoparatiroidizm veya psödohipoparatiroidizm, marjinal maternal galaktokinaz eksikliği, maternal diyabet)
7. Kalıtsal sistemik bozuklukla ilişkili olmayan otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı resesif
8. **Sistemik hastalık veya kalıtsal dismorfik sendromlar** - **a. Kromozomal** (Trizomi 21, Turner sendromu, trizomi 13–15, trizomi 16-18, 5.kromozom delesyonu) - **b. İskelet hastalıkları** (Konradi-Hünermann Sendromu, rizomerik kondrodisplazi punctata, Stickler Sendromu, Camfak Sendromu) - **c. Sindaktili, polidaktili veya diğer dijital sendromlar** (Rubinstein-Taybi Sendromu, Ellis – van Creveld Sendromu, Bardet-Biedl Sendromu) - **d. Merkezi sinir sistemi bozukluğu** (Serebro-okülo-fasiyal-iskelet Sendromu, Martsolf Sendromu, Zellweger Sendromu, Marinesco-Sjögren Sendromu, Smith-Lemli-Opitz Sendromu, Norrie hastalığı) - **e. Kas hastalığı** (Myotonik distrofi, katarakt, laktik asidoz ve kardiyomiyopati) - **f. Böbrek hastalığı** (Lowe Sendromu, Alport Sendromu) - **g. Mandibulo-fasiyal sendromlar** (Hallerman – Streiff sendromu, Nance-Horan katarakt-dental sendromu) - **e. Dermatolojik bozuklukları** (Konjenital iktiyozis, katarakt, alopesi, sklerodaktili, Schafer sendromu, Siemen sendromu, inkontinentia pigmenti)
9. İdiopatik (tanımlanmış bir sebep olmadan)

2.4.5.2. Lens ektopisi:

Lensin anatomik olarak normal konumundan farklı bir yere yer değiştirmesidir. Marfan, Weill-Machesani, Ehlers Danlos, Homosistüniri, Sturge Weber, travma nedenleri arasında sayılabilir.

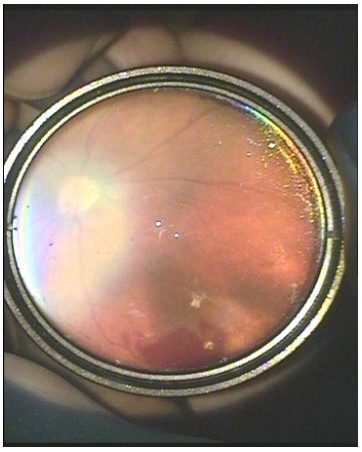
2.4.5.3. Mikrosferofaki: Lensin küçük ve sferik olması ile karakterize gelişimsel bir lens patolojisidir. Yüksek lentiküler miyopi ve glokoma neden olabilir. Marfan, Weill-Machesani, Alport Lowe sendromlarıyla birliktelik gösterebilir(60).

2.4.5.4. Konjenital Afaki: Lensin doğuştan yokluğu durumudur.

2.4.6.Retina ve Optik Sinir Hastalıkları

2.4.6.1.Familyal Eksüdatif Vitreoretinopati (FEVR)

Genellikle çocukluk çağında görülen daha çok otozomal dominant(OD) nadiren otozomal resesif(OR) ve X'e bağlı resesif geçiş gösterebilen herediter nadir görülen bir vitreoretinopatidir(61,62).İlk kez Criswick ve Schepens tarafından tanımlanan FEVR hastalığında periferik retina alanlarında avasküler kısımlar, PR'de izlediğimize benzer periferik neovaskülarizasyonlar, damarlarda tortüozite ve belirginleşme, subretinal sıvı ve vitreoretinal fibrozis klasik izlenen bulgulardır. Hastalık ilerledikçe retinada katlantılar, traksiyonlara bağlı maküler çekinti, tekrarlayan vitreus hemorajileri ve traksiyonel retina dekolmanı izlenebilmektedir(63)(Şekil 13).

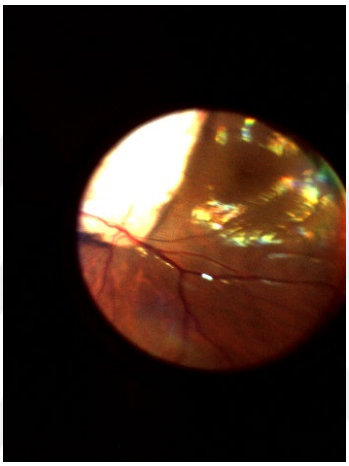


Şekil 13:FEVR

2.4.6.2. Kolobom

Koroid kolobomu embriyonik fissürün tam kapanamadığı durumlarda ortaya çıkan bir anomalidir. Genellikle optik disk alt kenarından başlar, boyutları bir disk çapı kadar küçük veya ora serrataya kadar fundusta tüm alt kadranı tutacak kadar büyük olabilir(Şekil 14).Bazen optik disk başını da içerebilir. Makula ve optik diskin korunduğu durumlarda iyi seviyede görme sağlanabilir.

Koryoretinal kolobomu olan vakalarda %23-43 oranında retina dekolmanı gelişebileceği gösterilmiştir(64).



Şekil 14: Kolobom

2.4.6.3. Optik Sinir Hipoplazisi:

Tek ya da çift taraflı gelişebilen azalmış retina sinir lifi sayısı ve normal gelişim gösteren retinal doku ile birliktelik gösteren ilerleyici olmayan bir patolojidir.

Nistagmus, strabismus ile belirti gösterebileceği gibi septooptik displazi ile birlikteliğinde diyabetes insipidus tablosu izlenebilir(47).

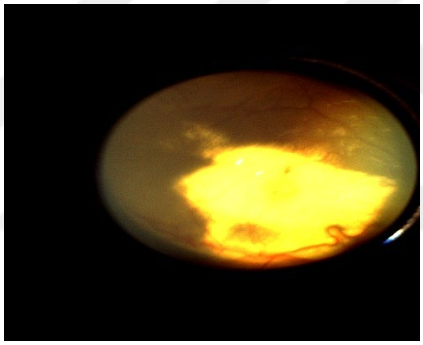
2.4.6.4. Retinoblastom:

İmmatür retina hücrelerinden kaynaklanan çocuklarda en sık izlenen primer malign göz içi tümörüdür ve lökokori en sık izlenen bulgusudur(65,66).Sporadik ya da herediter kalıtım gösterebilir. Herediter olgularda başka malign tümörlerde görülebilmektedir. Bu tümörler arasında başta osteosarkom olmak üzere yumuşak doku tümörleri, santral sinir sistemi tümörleri ve melanomlar görülebilmektedir(65). 3 yaş altındaki olguların ¾’ ünde lökokori ve şaşılık bulgusu retinoblastom için

tipiktir(67). Evre 4-5 PR ile ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Prematüre retinopatisi genellikle iki taraflı ve simetrik tutulum gösterirken; retinoblastom genellikle tek taraflı tutulum gösterir. İki taraflı tutulum gösteren retinoblastom vakalarında ise tutulum genellikle asimetriktir. Retinoblastom genellikle miadında doğmuş bebeklerde izlenir ve aile öyküsü vardır.

2.4.6.5.Coats Hastalığı:

İdiyopatik retina telenjiektazileri ve subretinal/intraretinal eksüdasyonla karakterize bir patolojidir(68)(Şekil 15). Hastalarda en sık görülen bulgular; görmede azalma, strabismus ve lökokoridir. Retinoblastomla ayırıcı tanısı yapılmalıdır(65). Hastalık %75 oranında erkeklerde görülür ve %95 oranında tek taraflı tutulum vardır(69). İlerleyen yaşlarda eksüdatif retina dekolmanı meydana gelebilir(68).



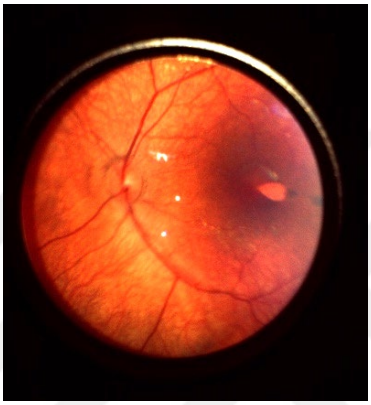
Şekil 15: Coats Hastalığı

2.4.6.6. Persistan Hiperplastik Primer Vitreus (PHPV):

Embriyolojik primer vitreus ve hyaloid damarların tam olmayan regresyonu sonucu ortaya çıkan konjenital bir anomalidir. Sağlıklı bireylerde optik disk başında veya lensin hemen arkasında kalıntıları görülebilir. Bu kalıntıların büyük olması PHPV'ye neden olabilir. Glokoma, korneal opasiteye, katarakta ve retina dekolmanına neden olabilir(18).

2.4.6.7. Torpedo Makulopatisi:

Torpedo makulopatisi retina pigment epitelinin nadir görülen progresyon göstermeyen konjenital anomalisidir. İlk olarak Roseman ve ark. tarafından asemptomatik "retina pigment epitelinin hipo pigmente nevüsü" olarak ifade edilmiştir(70). Dışa doğru uzanan ve foveolayı işaret eden kama biçimli sivri uca sahip, torpidoya benzeyen soliter hipo-pigmente oval şekilli lezyon torpedo makülopatisi için patognomoniktir(Şekil 16)



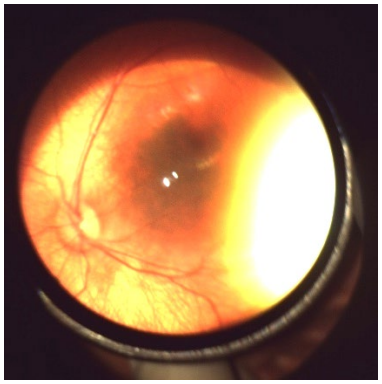
Şekil 16: Torpedo Makulopatisi

2.4.6.8. Persistan Hyaloid Arter(PHA):

Gebeliğin 7.ayındaki gelişimsel anormalliklerden kaynaklanan nadir bir fetal kalıntıdır. Hyaloid arterin ön kısmının kalıntısı, arka lens kapsülünün inferonazal kadranında yer alan Mittendorf noktası olarak isimlendirilir ve arka kısmın kalıntısı, genellikle glial dokudan oluşan optik diskte bulunan Bergmeister papillası olarak isimlendirilir(71,72)

2.4.6.9. Koroidal Nevüs:

Koroidal nevüsler iyi huylu melanositik lezyonlardır, çoğunlukla asemptomatiktirler, kahverengi yada yeşil renkli bir alan olarak izlenir(Şekil 17).



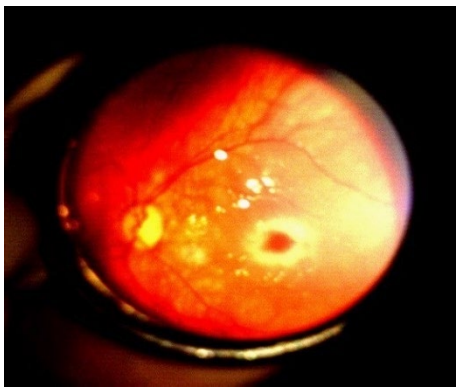
Şekil 17: Koroidal Nevüs

2.4.7. Sistemik Hastalıklarla Beraber Görülen Göz bulguları

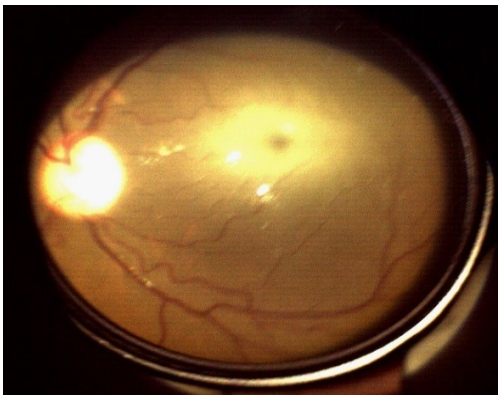
2.4.7.1. Cherry Red Spot (Kiraz kırmızısı makula):

Genellikle santral retina arter tıkanıklığı, göz travmaları, sfingolipidozlar gibi patolojiler ile retinanın arka kutbunun kalınlaşması ve şeffaflığının kaybolması nedeniyle ortaya çıkan, retina opaklaşmasıyla çevrelenen makulanın merkezinde kırmızı renkli bir bölgenin ortaya çıkmasına cherry red spot veya japon bayrağı görünümü olarak ifade edilir(Şekil 18-19).

Birlikte görülebildiği patolojiler Tablo 5'te gösterilmiştir.



Şekil 18: Cherry Red Spot hastalığına



Şekil 19: Kliniğimizden Sandhoff bağlı Cherry Red Spot Görünümü

Tablo 5: Cherry Red Spot Görülen Metabolik Hastalıklar

METABOLİK HASTALIKLAR	OLUŞMA SIKLIĞI	GÖRÜLME YAŞI
GM2 GANGLİYOSİDOZ TİP II/ TAY SACHS HASTALIĞI	%100	BEBEKLİK
GM2 GANGLİYOSİDOZ TİP II/SANDHOFF HASTALIĞI	%100'E YAKIN	BEBEKLİK
SİYALİDOZ/ MUKOLİPİDOZ TİP I/ MİYOKLONUS SENDROM	%100	GEÇ ÇOCUKLUK
İNFANTİL NİEMANN-PİCK HASTALIĞI TİPIA	%50-100	YENİDOĞAN
GM1 GANGLİYOSİDOZ TİP I	%50	YENİDOĞAN
GALAKTOSİYALİDOZ- ERKEN BEBEKLİK	--	YENİDOĞAN
GALAKTOSİYALİDOZ - GEÇ BEBEKLİKFORM	--	BEBEKLİK
GALAKTOSİYALİDOZ- JUVENİL FORM	--	BEBEKLİK
METOKROMATİK DİSTROFİ	SIKLIKLA	GEÇ ÇOCUKLUK

2.4.7.2. Astrositik hamartom:

Benign, çoğu zaman progresyon göstermeyen ve retina sinir lifi tabakasından köken alan kitlelerdir.(74) Tuberoskleroz'un majör tanı kriterleri arasında yer alır (75)

2.4.7.3. Hemanjioblastom

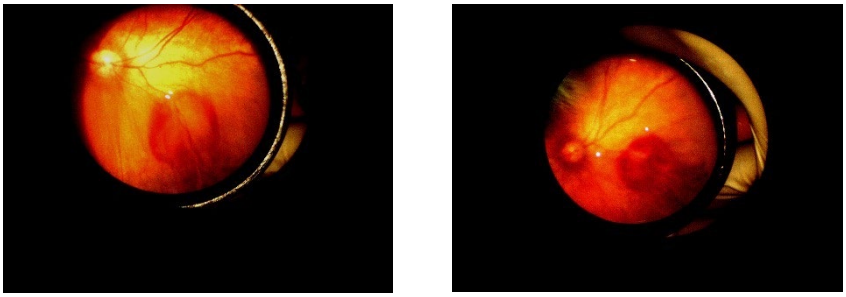
Genellikle perifer temporal retinada yerleşim gösterse de nadir olarak arka kutupta ve optik disk üzerinde de bulunabilirler. Lezyonlar genellikle bilateral ve multipldır(76). Von hippel Lindau sendromun'da tipik fundus bulgusu olarak görülür(77).

2.4.8. Göz Travmaları

2.4.8.1. Doğum travması

Zor doğumla ilişkilidir. Yüz gelişlerde kapaklarda hemoraji ve peteşiler, subkonjuktival kanamalar görülebilir ve genelde tedavisiz iyileşir. Fakat bu bebeklerde retinal kanamalar görülebilir, bu nedenle mutlaka fundus muayenesi

yapılması önerilmektedir(Şekil 20).



Şekil 20: Retinal Hemoraji

2.4.8.2.Sarsılmış bebek sendromu:

Bebeğin kollarından ya da gövdesinden tutulup sarsılmasıyla, zayıf olan boyun kaslarının sarsma sırasında başın aşırı hareketlerine izin vermesi sonucu, korteksten dural venöz sinüse uzanan kortikal köprü venlerinde yırtılmalara bağlı beyinde kanama, retinal kanama ve/veya kırıklarla seyreden bir sendromdur(78). Hemorajiler tipik olarak birçok retinal tabakayı içerir ve preretinal ya da subretinal olabilir.

2.5. Prematüre Retinopatisi

2.5.1. Tarihçe ve Epidemiyolojisi

Prematüre retinopatisi 1942 senesinde ilk kez Terry ve ark.tarafından tanimlamiş ve lensin posterior yüzeyindeki fibrovasküler kitle benzeri görüntü nedeniyle 'Retrolental Fibroplazi (RLF) olarak isimlendirilmiştir (79). Heath hastalığın histopatolojik bulgularını ortaya koyarak PR' ni ilk olarak 1951 yılında tanımlamıştır (80).

Düşük DA ve GY PR gelişiminde en önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (19,20).

1986-1988 yılları arasında GY ve DA baz alınarak prospektif, randomize, çok merkezli bir PR çalışması olan Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) çalışmasında DA'sı 1251 g'dan düşük olan 4099 bebek incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre DA 1000-1250 g arasında olan bebeklerde PR gelişme

oranı %47 iken DA 750-1000 g arasında olan bebeklerde PR gelişme oranı %78, DA 750 g'dan daha düşük olan bebeklerde ise PR gelişme oranı %90 olarak bildirilmiştir. Gestasyonel yaşa göre 27 haftadan daha önce doğan bebeklerin %83'ünde, 28 hafta ila 31 hafta arasında doğan bebeklerin %55'inde, 32 haftadan büyük doğan bebeklerin ise %29'unda PR geliştiği bildirilmiştir. Çalışmaya alınan bütün bebekler için PR gelişme oranı ise %65,8 olarak saptanmıştır(81).

2000-2002 yılları arasında yapılan Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) çalışmasına ise DA 1251 g'ın altında olan 6998 yenidoğan incelenmiştir. Gestasyonel yaşı 27 haftadan daha erken doğan infantlarda %89, 28 hafta ile 31 hafta arasında doğan infantlarda %51, 32 haftadan sonra doğan infantlarda %14 PR geliştiği saptanmıştır. 750 g altında DA olan infantlarda %92, 750-999 g arasında doğan infantlarda %75, 1000-1250 g arasında doğan infantlarda ise %43 oranında PR geliştiği saptanmıştır. Çalışmaya alınan bütün infantlar için PR gelişme oranı ise % 68 olarak bildirilmiştir (82,83).

2014 yılında Türk Neonatoloji Derneği tarafından yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde PR gelişme oranı %42, ileri evre PR gelişme oranı %8,2 olarak saptanmıştır. Gestasyonel yaşı 2 haftadan büyük bebeklerde PR gelişme oranı %13,3, ileri evre PR gelime oranı %0.4 olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda ülkemizi gelişmiş ülkelerle karşılaştırdığımızda DA ve GY daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre PR geliştiği gösterilmiştir(84).

2.5.2. Patogenez

2.5.2.1. Normal Vasküler Gelişim

Retina vaskülarizasyonu fetal hayatın 16. Haftasında başlayıp bu zamana kadar olan metabolik ihtiyaçları koroid tarafından difüzyon yolu ile sağlanır. Fetal hayatın altıncı haftasından vitreus kavitesinden ortaya çıkan hyaloid arter, lensin ve ön segmentin beslenmesini sağlamaktadır (85,86). Retinadaki vaskülarizasyon 36. gestasyonel haftada optik disk nazalinde ora serrataya 40. gestasyonel haftada da temporalinde ora serrataya ulaşır(85). Bu nedenle prematüre bebeklerin GY'a bağlı olarak periferik retinaları tam gelişmemiştir ve avasküler alanlar izlenmektedir.

Normal fetüste retinanın vasküler gelişimi 2 aşamadan oluşan vaskülogenez ve anjiogenez aşamaları ile gerçekleşir.

2.5.2.2. Vaskülogenez

Retinal vaskülarizasyon intrauterin 15-21. haftalar arasında gerçekleşir. Hyaloid arterin tunika adventisyasından köken alan mezenşimal spindle hücreler ışınsal tarzda optik diskten retina periferi ve ora serrataya doğru göç eder(87).Vaskülogenez oksijen düzeyinden bağımsız olarak vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökinler (İL) gibi sitokinlerin salınımına bağlı gerçekleşen bir süreçtir.

2.5.2.3 Anjiogenez

Anjiogenez intrauterin 17-18. Hafta itibariyle başlar. Radial kan damarları arasında ve retinal vasküler gelişimin periferal ucundan kapiller ağlar oluşur ve 40. hafta itibariyle tamamlanır(87).

Prematüre retinopatisinin gelişmesinde başlıca sebep bir şekilde retinal anjiogeneziste meydana gelen bozulmadır. PR patogenezinde kabul görmüş en geçerli teori; Smith ve Ashton tarafından tanımlanan bifazik teorisidir. Faz-1 de hiperoksiye sekonder retinal vaskülarizasyon inhibe olurken, Faz-2 de vasküler inhibisyona bağlı hipoksi gelişmesine sekonder anormal vasküler proliferasyon meydana gelir(88,89).

2.5.2.3.1. Hiperoksik Faz

Faz-1 gestasyonun 30-32.haftalarında meydana gelmektedir. Faz-1 de ana belirleyici hiperoksidir. İntrauterin hayatta retinal vasküler gelişimin tamamlanmasında en önemli faktör fizyolojik hipoksidir. Prematüre doğum sonrasında bebek intrauterin ortamdan oda şartlarına geçmesi ile birlikte bebeğin kan oksijen satürasyonu ve parsiyel oksijen basıncı artar ve hiperoksiye neden olur (82). Şiddetli hiperoksi, fizyolojik hipoksiye sekonder üretilen retinadaki vasküler yapıların gelişiminden sorumlu büyüme faktörlerinin (VEGF, IGF-1,eritropoetin (EPO), hypoxia inducible factor(HIF) salınmasını azaltır ve vasküler gelişimin duraksamasına neden olur(90-93).

2.5.2.3.2. Hipoksik Faz

Faz-II evresi 32-34.gestasyonel haftalarda meydana gelmektedir. Oksijen sunumunun gelişmekte olan retina dokusunda gerekli nutrisyonel desteği sağlayamaması ve vasküler gelişimin durması hipoksi ortaya çıkmaktadır. Hipoksi nedeniyle hipoksinin stimüle ettiği anjiogenik büyüme faktörlerinin (VEGF, angiopontin, EPO, FGF(fibroblast growth factor), PDGF(platalet derived growth factor), HIF1α/HIF2α) aşırı salınımı ortaya çıkar(90). Aşırı salınan büyüme faktörleri nedeniyle, vasküler-avasküler retina bölgesinin birleşim yerinde patolojik damarlar oluşur. Bu patolojik damarlar avasküler retina bölgesini beslemez ve retina dokusunun artmış metabolik ihtiyacı varolan oksijen ve beslenme desteğinin üzerindeyse anormal damar gelişimi devam ederek vitreus içinde neovaskülarizasyona neden olur(94). Yüksek VEGF düzeyleri ve geniş iskemik retina alanları; anormal fibrovasküler proliferasyonlara, retina damarlarında kıvrımlanma artışına ve dilatasyona, iris damarlarında dilatasyona veya neovaskülarizasyona, fibroproliferatif dokuya sekonder retinal traksiyonlara ve dekolmana neden olabilmektedir(95).

2.5.3. Risk Faktörleri

2.5.3.1. Gestasyonel Yaş ve Doğum Ağırlığı

PR etyolojisi açısından başlıca iki önemli risk faktörü düşük DA ve GY'tır. Aynı zamanda etyolojide diğer risk faktörlerinden de bağımsız olarak etkili olduğu bildirilmiştir(96-98). Bu sebeplerden birçok ülkenin tarama programları için belirlediği iki ana kriter DA ve GY'tır(99).

Prematüre retinopatisi ile ilgili yapılan en önemli çalışmalardan CRYO-ROP ve ETROP çalışmalarında da DA ve GY'ın azalmasıyla PR görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir(81-83).

2.5.3.2. Oksijen

Prematüre retinopatisi etyopatologenezinde majör faktörlerden biri yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uygulanan ek oksijen tedavisi ve uygulama süresidir (100,101).

Oksijen desteği tedavisi verilirken monitörize edilerek kan oksijen satürasyonunun %90-95 aralığında tutulması ve oksijen dalgalanmalarının önüne geçilmesi tavsiye edilmektedir(102).

2.5.3.3. Büyüme Faktörleri,VEGF,IGF-I

Prematüre retinopatisi hiperoksiye bağlı damar vazoobliterasyonu ve neovaskülarizasyon olmak üzere 2 evreden oluşan bir patolojidir. VEGF, fizyolojik anjiyogenez için gereklidir ve doku hipoksisi ile regüle edilmektedir. VEGF seviyesi oksijen düzeyi azaldığı zamanda artmakta arttığı zaman azalmaktadır(103). IGF-I normal damar gelişimi için kilit bir önemi vardır ve düzeyleri DA ve GY ile çok yakın korelasyon göstermektedir. Prematüre retinopatisi izlenen yenidoğanların PR'si olmayan aynı yaştaki yenidoğanlarla karşılaştırıldığında IGF-I seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir(104). Serum IGF-I seviyesinin düşük seyretmesi ciddi PR gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (105).

2.5.3.4. Işık

Prematüre retinopatisi etyopatogenezinde ışığın etkisi konusunda farklı görüş bildiren çalışmalar vardır (106).

Light Reduction for Preventing Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) çalışma grubunun yaptığı çalışmada ışık maruziyetinin etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (107).

2.5.3.5. Kortikosteroid Tedavisi

Antenatal steroid kullanımının retinal damar gelişimini hızlandırarak kapiller stabilizasyonu sağladığı ve bu sayede PR görülme sıklığını azalttığı öne sürülmüştür (108).

2.5.3.6. Transfüzyon

Çoğu çalışmada kan transfüzyonunun, PR görülme sıklığını artırdığı yönünde görüş belirtirken bazı çalışmalarda ise PR ile ilişkisi gösterilememiştir(109).

Hemoglobin F (HbF)'nin, oksijen bağlama kapasitesi, hemoglobin A (HbA)′dan daha yüksektir ve bu sebeple anneden bebeğe oksijen taşınmasını

kolaylaştırdığı için HbF intrauterin hayatta en önemli hemoglobindir. Kan transfüzyonu sırasında verilen erişkin hemoglobini HbA, dokulara daha yüksek oranda oksijen bırakarak yenidoğan retinasında parsiyel oksijen basıncını (PaO2) artırarak oksidatif stresi yaratır ve retinadaki damar gelişimini olumsuz yönde etkileyerek PR gelişiminde etkin bir rol aldığı ileri sürülmektedir(110, 111).

Prematüre retinopatisi gelişimi açısından Yüksek HbF düzeylerinin yenidoğan için koruyucu bir etkisi olduğunu iddia edilmektedir(112).

2.5.3.7. Vitamin A ve Vitamin E

Vitamin A ve Vitamin E antioksidan özelliği olan vitaminlerdir. Prematüre bebeklerde E vitamini düzeylerininin plazmada normal seviyesinin altında olması sebebiyle çeşitli dozlarda uygulanan E vitamini tedavisinin, PR görülme sıklığını azaltmasa da ciddi seyirli PR gelişimini azalttığı gösterilmiştir(113).

2.5.4. SINIFLANDIRMA

Uluslararası düzeyde ilk ayrıntılı PR sınıflaması 1984 senesinde International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)çalışma grubu tarafından yapılmış daha sonra bu sınıflandırma 1987, 2005 ve en son 2021 senesinde revize edilmiştir günümüzdeki en geçerli kullanılan sınıflandırma sistemidir. 2021 yılında zon 2 içinde posterior zon 2 ayrıca tanımlanmış, agresif posterior PR yerine agresif Prematüre Retinopatisi (AROP) olarak güncellenmiş ve AROP'ta olan düz neovaskülarizasyonlar evre 3'ün içinde olacak şekilde güncellemiştir. Evre 5 A-B-C olacak şekilde ifade edilmiş, preplus hastalık ve plus hastalık birbirinin devamı şeklinde tanımlanmıştır(9, 114, 115) .

ICROP sınıflandırmasında hastalığı tanımlarken kullanılan beş parametre esas alınarak sınıflama yapılmıştır. Bunlar; merkez olarak optik diski kabul eden küresel retina alanında hastalığın lokalizasyonunu tanımlayan zon kavramı, hastalıkta vasküler-avasküler retina sınırındaki retinopatinin şiddetini tanımlayan evre kavramı, hastalığın retina kadranları boyunca yaygınlığını tanımlamak için saat kadranı şeklinde ifade edilen yayılım kavramı ve hastalığa ait diğer vasküler anormallikleri ve hastalığın şiddetini ifade etmek için kullanılan preplus ve plus hastalık kavramlarıdır(115).

2.5.4.1. Yerleşim Yerine Göre

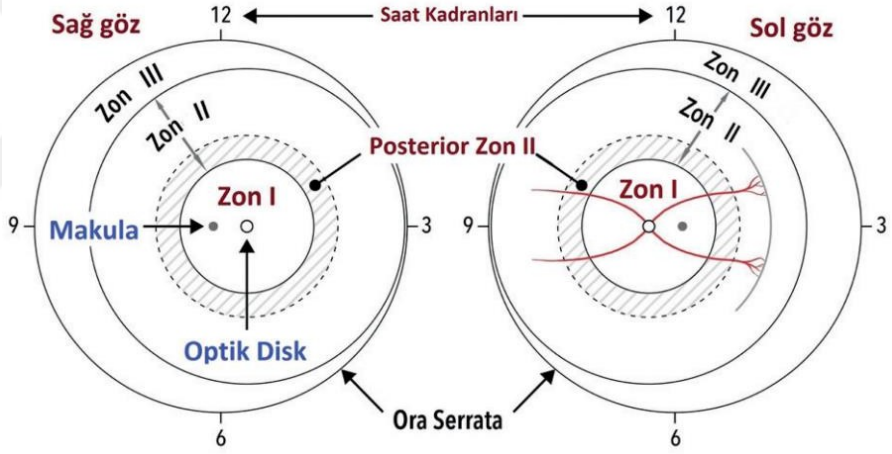
Merkezi optik disk kabul edilerek hastalık santralden perifere doğru retina 3 ayrı bölgeye ayrılır, bu bölgelerden her birine zon denir (9), (115) (Şekil 21);

 Zon 1(Arka Kutup): Merkezi optik disk, yarıçapı ise optik disk ve makula arasındaki mesafenin 2 katı olan dairesel bir alanı ifade etmektedir.

 Zon 2: **:** Merkezi optik diskte olan ve zon 1 sınırından başlayan nazalde ora serrataya temporalde anatomik ekvatora uzanan dairesel bir alanı ifade etmektedir.

 Zon 3: Zon 2 temporalinde kalan yarım ay şeklindeki alanı ifade etmektedir. Diskten en uzakta olup vaskülarizasyonun en son gerçekleştiği alandır.

Sınıflama yapılırken retinal vaskülarizasyonun lokalize izlendiği en yüksek zon kullanılır.



Şekil 21: Zon sınırlarını ve kadranları gösteren retina şeması (9),(115)

2.5.4.2.Tutulum Yerine Göre

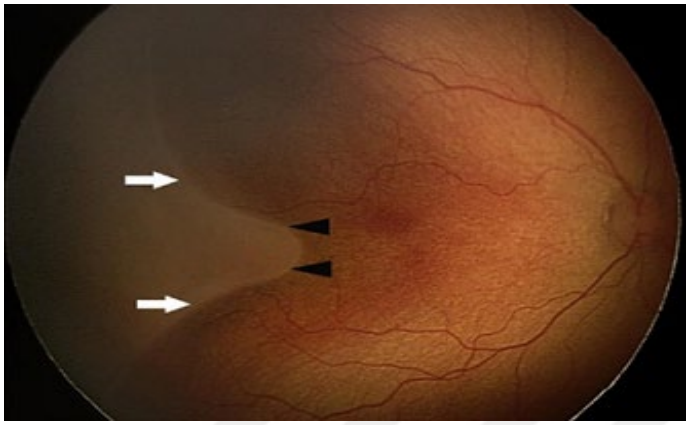
Hastalığın tutulum derecesi 30 derecelik 12 saat kadranı ile ifade edilir ve hastalığın tutulum gösterdiği alan miktarı ise saat kadranı şeklinde tanımlanır(9,115).

2.5.4.3.Hastalığın Evresine Göre

2.5.4.3.1. Evre 1 (Demarkasyon Hattı)

Vasküler-avasküler retina sınırında kabarıklık oluşturmayan beyaz renkte bir hat şeklinde görülür bu hatta demarkasyon hattı denir. Demarkasyon hattının 1-2 saat

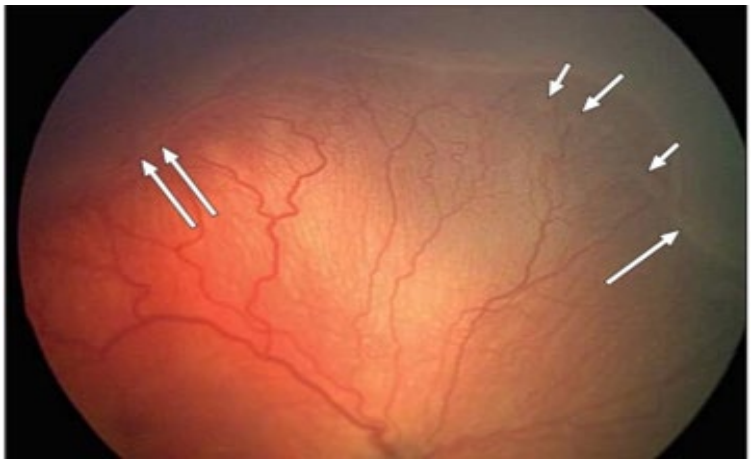
kadranı kadar daha posteriora doğru yer değiştirmesi, çentiklenme (notch) olarak ifade edilmektedir(Şekil 22).



Şekil 22: Evre 1 PR; beyaz oklar demarkasyon hattı, siyah oklar çentiklenme bölgesi (115)

2.5.4.3.2. Evre 2 (Kalkık Kenar veya Ridge)

Demarkasyon hattı yüzeyinde kabarık pembemsi bir görünüm oluşur bu ridge(sırt) olarak isimlendirilir. Ridge arkasında 'popcorn' olarak isimlendirilen küçük damar tomurcuklanmaları bu evrede izlenebilir.(Şekil 23)(115)

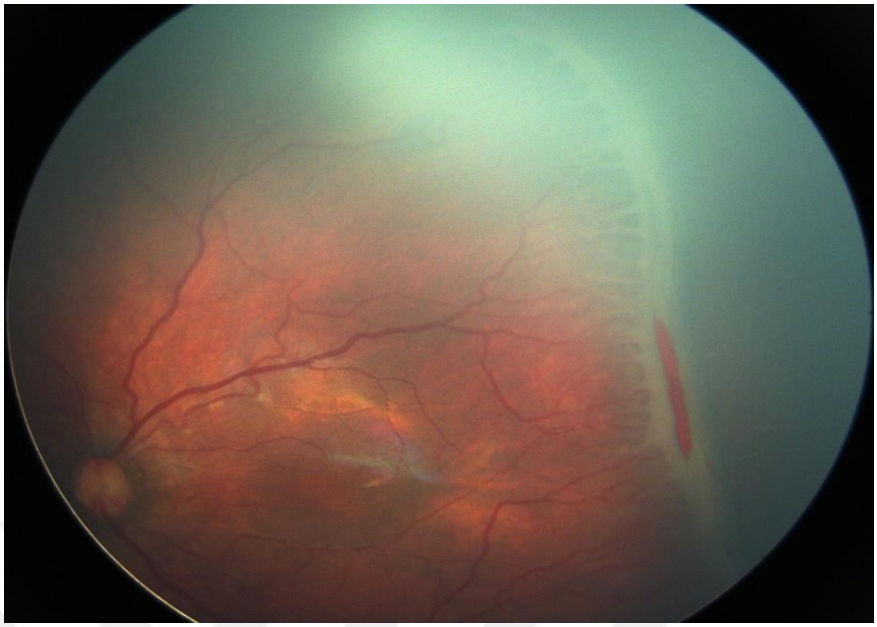


Şekil 23: Evre 2 PR (uzun oklar ridge bölgesi, kısa oklar popcorn lezyonlar)(114)

2.5.4.3.3. Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon)

Ridge dokusu üzerinde iskemik cevaba bağlı olarak vitreusa doğru uzanım gösteren ekstraretinal fibrovasküler proliferatif dokunun izlendiği evredir.(Şekil 24) ICROP 2021 güncellemesi ile AROP' ta izlenen düz neovaskülarizasyonlar bu

evreye eklenmiştir.



Şekil 24: Zon 2'de Evre 3 PR'nin fundus görüntüsü

2.5.4.3.4. Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı)

Bu evre 2 alt gruba ayrılmaktadır:

Evre 4A: Ekstrafoveal retina dekolmanı olup makula santralini tutmadan periferde oluşan traksiyonel tipte bir dekolmandır. (Şekil 25A)

Evre 4B: Foveayı tutan subtotal retina dekolmanı olup, fovea tutulumu meydana geldiğinden görsel prognoz kötüdür. (Şekil 25B ve 25C)



Şekil 25: Subtotal retina dekolmanı. A) Makulayı tutmayan lokalize dekolman. B ve C) Makulayı içine alan subtotal dekolman. (Arch Ophthalmol 2005;123:991-999.)

2.5.4.3.5. Evre 5 (Total Retina Dekolmanı)

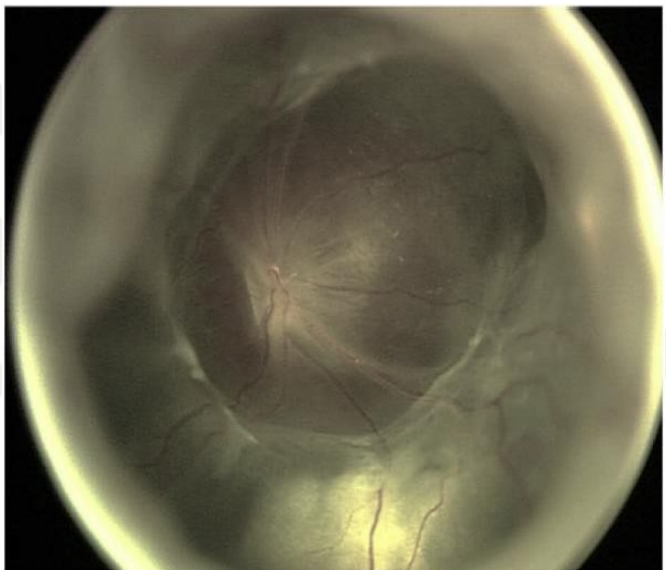
Evre 5; total retina dekolmanının görüldüğü evredir. Huni şeklinde görülen total retina dekolmanı, huninin arka kısmının ve ön kısmının açıklığına göre açık-

açık, açık-kapalı, kapalı-açık, kapalı-kapalı olmak üzere 4 farklı şekilde gruplandırılır. ICROP 2021 güncellemesiyle evre 5 PR için yeni bir sınıflandırma belirlenmiş ve buna göre 3 alt grupta sınıflandırılmıştır;

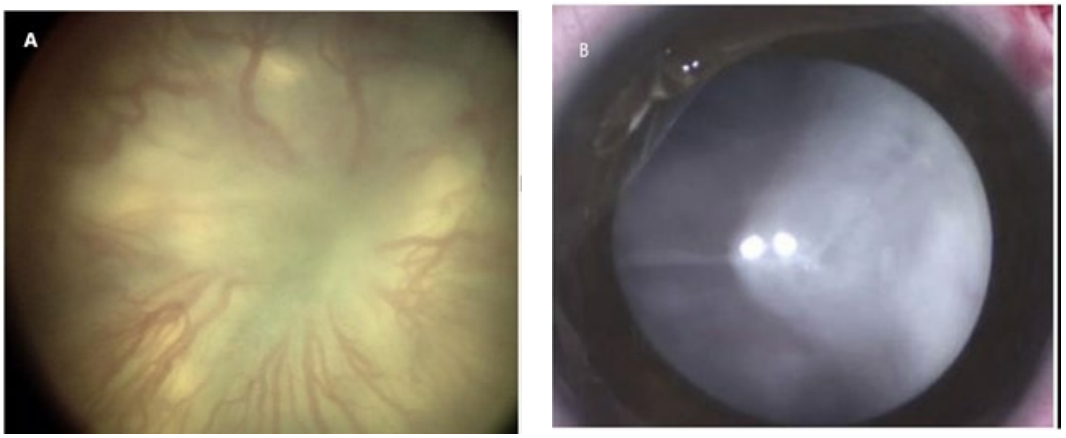
A. Evre 5A; Fundus muayenesinde posterior kutbunda total traksiyonel retina dekolmanı

B. Evre 5B; Retinanın toplanıp lens arkasına doğru yer değiştirdiği aynı zamanda lökokori biçiminde de izlenebilen kapalı huni traksiyonel retina dekolmanı

C. Evre 5C; Kornea saydamlığının bozulduğu,ön kamaranın sığlaştığı ve anterior ve posterior sineşilerin izlenebildiği traksiyonel retina dekolmanı



Şekil 26: ICROP-2021 revizyonuna göre Evre 5A PR(115)



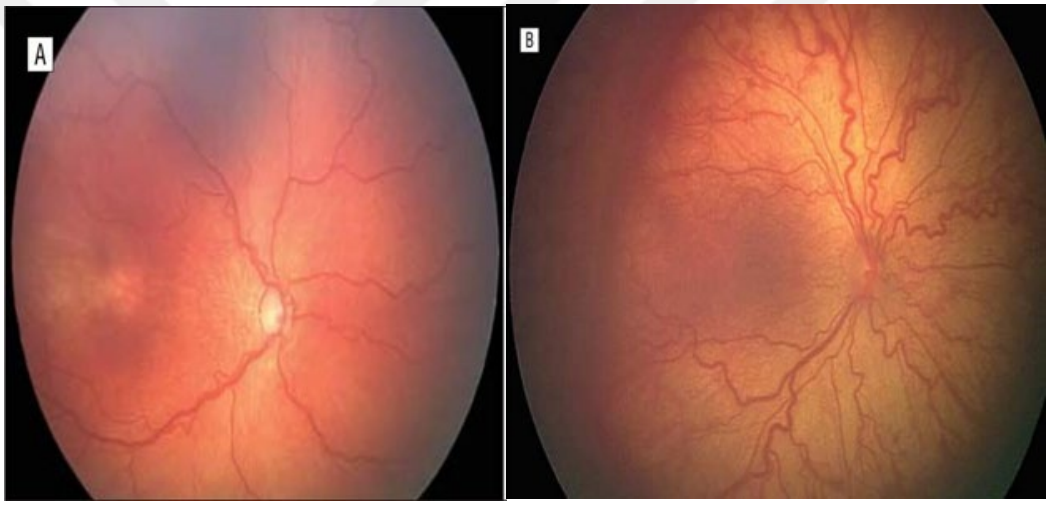
Şekil 27: ICROP 2021'e göre Evre 5B

27A: Evre 5B fundus görünümü **27B:** Evre 5B direkt bakı görünümü(115)

2.5.4.4. Preplus(Artı öncesi Hastalık) ve Plus Hastalık(Artı Hastalık)

Plus hastalık arka kutup venlerinde aşırı dilatasyon ve arterlerinde aşırı kıvrımlanma artışı ile karakterize durumu ifade etmektedir. Plus hastalık var diyebilmek için optik disk üzerinden geçen birbirine dik iki hattın oluşturduğu 4 retinal kadrandan en az 2 kadranında hastalığın izlenebilmesidir.

Preplus hastalık ise arka kutupta anormal derecede arterlerde kıvrımlanma artışı ve venöz dilatasyon olması durumudur fakat bu durum plus hastalık demeye yeterli olmayacak derecede olması nedeniyle preplus hastalık olarak ifade edilmektedir. ICROP 2021'de yapılan revizyon ile plus hastalık ve preplus hastalık birbirinin devamı olan klinik spektrumlar olarak ifade edilmiştir(9,115)(Şekil 28).



Şekil 28: A:Preplus hastalık B:Plus hastalık

2.5.4.5. Agresif Prematüre Retinopatisi(AROP)

Agresif PR (AROP): Hızlı ilerleyen şiddetli bir PR tipi olan bu tablo ilk önce "Rush Hastalık" daha sonra da "APROP olarak ifade edilmiş, acil tedavi edilmezse hızlıca evre 5'e ilerleyebilmektedir. ICROP 2021' de yapılan revizyon ile APROP ifadesi AROP olarak adlandırılmıştır(115). Agresif PR başlıca özellikleri zon 1 veya zon 2 posterior yerleşim göstermesi plus hastalığın eşlik etmesi ve ridge izlenmemesidir. AROP'ta plus hastalık 4 kadranda da izlenmektedir ve perifer retinadaki hastalığın şiddeti ile orantısız şekilde ağır seyretmektedir. Vasküler - avasküler retina bileşkesinde kabarık olmayan düz neovaskülarizasyon izlenebilmektedir.

2.5.4.6. Eşik Hastalık(Threshold)

Zon 1 veya Zon 2' de Evre 3 PR'nin ardışık en az 5 saat kadranı yada ardışık olmayan 8 saat kadranda görülmesi ve plus hastalığın olması olarak tanımlanmaktadır.

2.5.4.7. Eşik öncesi Hastalık(Pre-Threshold)

Prematüre retinopatisi erken tedavi çalışma grubu (ETROP) tarafından Tip 1(Yüksek Riskli Eşik Öncesi hastalık) ve Tip 2(Düşük Riskli Eşik Öncesi hastalık) olarak 2 alt gruba ayrılarak tanımlanmıştır(82).

Tip 1 (Yüksek Riskli Eşik Öncesi Hastalık):

- Zon 1'de plus hastalık varlığında herhangi evrede PR
- Zon 1'de plus hastalığın eşlik etmediği evre 3 PR
- Zon 2'de plus hastalık varlığında evre 2 veya evre PR

Tip 2 (Düşük Riskli Eşik Öncesi Hastalık):

- Zon 1'de plus hastalığın eşlik etmediği evre 1 veya evre 2 PR
- Zon 2'de plus hastalığın eşlik etmediği evre 3 PR

Tip 1 hastalık tespit edildikten sonra 48 saat içinde tedavi edilmesi önerilirken, Tip 2 hastalıkta ise yakın takip önerilmektedir (82).

2.5.5. PREMATÜRELERDE TARAMA

Prematüre retinopatisi için yapılan tarama programları ile erken teşhis ve tedavi edilebilmekte ve ciddi görsel bozuklukların ve hatta körlüğün önüne geçilebilmektedir. Düşük DA ve GY PR gelişiminde en önemli iki risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (19,20). DA ≤1500 g veya GY ≤30 olan veya bu kriterlere göre daha büyük fakat klinik olan instabil, kardiyorespiratuar desteğe ihtiyacı olan yenidoğanların taranması APA ve AOA tarafından önerilmektedir(7).Ülkemizde yapılan çalışmalar ise DA 1700 gve GY 34 haftadan büyük bebeklerde ileri evre PR görüldüğü için 2021 senesinde Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi DA ≤1700 g veya GY

<34 olan veya bu kriterlerden büyük olup kardiyorespiratuar destek ihtiyacı olan bebeklerin taranması olacak şekilde güncellenmiştir(9,21)

Prematüre retinopatisi tarama takviminde postmenstrüel (PM) yaş esas alınır. Tarama yapılacak bebeklerin ilk oftalmolojik muayenesi GY <27 hafta olan bebeklerde postmenstrüel (PM) 31. Haftada önerilirken, GY ≥27 hafta olan bebeklerde ise doğum sonrasındaki 4. haftada yapılması önerilmektedir. (Tablo 1). Postmenstürel<31 haftadan küçük bebeklerde optik ortam yeterince saydam olmadığı için ve tunica vasculosa lentis hala izlendiği için periferik retina tam olarak değerlendirilememektedir(8).

Tablo 6: İlk PR muayenesinin zamanlaması (9)

DH	**İlk muayene zamanı (hafta)**	
	Postmenstrüel	Postnatal
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
*** GY <25 olan bebeklerde PM 31. hafta beklenmeden postnatal 6. hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.**		
**** GY >32 olan bebeklerde ilk muayene postnatal 4. hafta tamamlandığında yapılır**		

2.5.6. TAKİP

Prematüre retinopatisi ile ilgili izlem sıklığı yapılan ilk muayenedeki verilerle belirlenmektedir. Prematüre retinopatisi için takip algoritması Türkiye Prematüre Rehberi 2021 güncellemesine göre aşağıdaki gibidir(9).

-Zon 1’de Evre 1-2 PR izlenen

-Zon 1’de PR olmaksızın avasküler retina izlenen

-Zon 2’de Evre 3 PR izlenen

-A-ROP şüphesi olan bebeklerde kontrol muayenelerinin 3-4 günde bir veya daha sık aralıkla yapılması önerilmektedir(9).

-Zon 2’de evre 2 PR izlenen

-Posterior Zon 2’de PR olmaksızın avasküler retina izlenen

-Zon 1’de regrese olmakta olan PR izlenen bebeklerde kontrol muayenelerinin haftada bir kez yapılması önerilmektedir(9).

-Zon 2’de evre 1 PR izlenen

-Zon 2’de regrese PR izlenen

-Zon 2’de PR olmaksızın immatür vaskülarizasyon izlenen bebeklerde kontrol muayenelerinin iki haftada bir kez yapılması önerilmektedir(9).

-Zon 3’de evre 1-2 PR izlenen

-Zon 3’ regrese PR izlenen bebeklerde kontrol muayenelerinin iki-üç haftada bir kez yapılması önerilmektedir(9).

Takip muayenelerinin sonlandırılması için bazı kriterler belirlenmiştir ve bu kriterler aşağıdaki gibidir;(8,9)

- Retinanın tamamen vaskülarize olması

- Zon 1 veya zon 2’de daha önce PR izlenmemiş bebeklerde zon 3’de retina vaskülarizasyonunun başlamış olması

- Daha önceki muayenelerinde prethreshold veya daha ileri PR izlenmemiş PM yaşı 45. Haftaya ulaşmış olan bebekler

-Nüks yada progresyon belirtisi olabilecek anormal vasküler değişiklik izlenmeyen, regresyon izlenen PR hastalarında takip muayenelerine son verilebilir.

2.5.7. TEDAVİ

2.5.7.1.Kriyoterapi

Kriyoterapi; dış oküler yüzeyden bir prob yardımı ile transkonjonktival ya da transskleral olarak avasküler retina alanının tamamına uygulanan bir ablasyon işlemidir. 1986-1988 yılları arasında yapılan CRYO-ROP çalışması ile kriyoterapi

tedavisininin etkinliği değerlendirilmiştir (81,116).

Günümüzde kriyoterapiye göre görsel ve anatomik sonuçları daha başarılı tedaviler olduğu için artık tedavi tercihi olarak kullanımı azalmıştır.

2.5.7.2. Lazer Fotokoagülasyon(LFK) Tedavisi

Lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisi ile hedeflenen vaskülarize olmamış retina bölgelerinde ablasyon yaparak o bölgeden VEGF üretilmesine engel olmak ve anormal neovaskülarizasyonu ve proliferasyonu durdurmaktır (117).

Early Treatment for Retinopathy of Prematurity(ETROP) çalışma sonuçlarına göre Lazer fotokoagulasyon(LFK) tedavi protokolü belirlenmiş. Lazer fotokoagulasyon(LFK) tedavi endikasyonu olan hasta grupları threshold ve Tip-1 PR (yüksek riskli eşik öncesi hastalık) olarak belirlenmiştir ve 72 saat içerisinde LFK uygulanılması önerilmiştir(118,119).

Lazer fotokoagulasyon tedavisi PR tedavisinde altın standart olarak kabul edilmesine rağmen zon1 posterior PR ve AROP olgularında tunica vaskulosa lentis,lens kesafeti,vitreusta hemoraji ve bulanıklık gibi retinanın görülmesine engel patolojiler varlığında varlığında LFK tedavisi yetersiz kalabilmektedir(120).

2.5.7.3. Anti-VEGF Tedavisi

Prematüre retinopatisinde LFK tedavisi ilk seçenek ve altın standart tedavi olarak kabul edilse de LFK tedavisinin yapılmasına engel durumu olan hastalarda Anti-VEGF tedavi son derece iyi bir alternatiftir.

Prematüre retinopatisinde Anti-VEGF tedavisiyle ilk geniş kapsamlı, çok merkezli çalışma 2008-2010 yılları arasında gerçekleştirilmiş olan BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışmasıdır(121).

BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışmasında tedavi gruplarına göre LFK tedavisi alan ve intravitreal olarak anti-VEGF ajan bevacizumab uygulanan olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda zon 1 tutulumlu PR hastalarında intravitreal anti-VEGF bevacizumab uygulanan grubun LFK tedavisi alan gruba göre tedavide daha başarılı olduğu, zon 2 tutulumlu PR'de hastalarında ise intravitreal anti-VEGF bevacizumab

ile LFK tedavileri arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Çalışmada ayrıca zon 1 tutulumlu PR hastası olup olup LFK tedavisi alan hastalarda makuler çekinti gelişme ihtimali ve ek cerrahi gereksinimi ihtimali daha yüksek oranda bulunmuştur(121).

Lazer fotokoagülasyon, PR tedavisi için ilk seçenek olsa da anti-VEGF ajanların uygulamasının kolaylığı, hızlı yanıt alınması, korneal opasite, vitreus bulanıklığı, pupil dilatasyonunun zayıf olduğu durumlarda kullanılabilmesi, görme alanında kayıp olmaması LFK'ya göre avantajlarıdır (122).İntravitreal Anti-VEGF tedavisi için en uygun zaman olarak neovaskülarizasyonun en yoğun izlendiği PM 32-38. haftalarda uygun olacağı bildirilmektedir (123). İntravitreal bevacizumab(IVB) için minimum etkin tedavi dozu bilinmemekle beraber genellikle yetişkinde kullanılan dozun yarısı önerilmektedir(Bevacizumab: 0.675mg/0.025 mL) (8).

RAINBOW (Ranibizumab versus Laser Therapy for the Treatment of Very Low Birthweight Infants with Retinopathy Of Prematurity) çalışmasında yüksek doz ranibizumab tedavisi (0.2 mg), düşük doz ranibizumab tedavisi (0.1 mg) ve LFK tedavisi alan Tip-1 PR(yüksek riskli prethreshold) hasta grubu değerlendirilmiştir. Düşük doz ve yüksek doz ranibizumab uygulanan hasta gruplarında tedavide başarı oranı birbirlerine benzer ve % 75'in üzerindeyken, LFK tedavisi uygulanan grupta başarı oranı % 66 olduğu belirtilmiştir(124).

Ranibizumab ve afliberceptin de PR tedavisinde etkinliği yapılan çalışmalar ile gösterilmesine rağmen ranibizumabın yarı ömrü daha kısa olduğu için ranibizumab tedavi sonrası nüksün daha erken ve yüksek oranlarda gerçekleştiği aynı zamanda sistemik yan etkisinin de daha az olabileceği gösterilmiştir(125).Huang ve ark. yaptığı çalışmada Bevacizumab ve Aflibercept enjeksiyonlarının etkileri karşılaştırılmış, Aflibercept enjeksiyonunun sistemik VEGF düzeylerini daha az baskıladığı gösterilmiştir(126).

2.5.7.4. Cerrahi Tedavi

Evre 4 ve Evre 5 PR hastalarda retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için hızlı bir şekilde vitreoretinal cerrahi yapılması gerekmektedir. Cerrrahi tedaviler ile hastaların %72'sinde ışık persepsiyonu(P)+ ve yaklasık %15'inde

20/300 veya üzerinde görme düzeyleri sağlandığı gösterilmiştir(127-129).

Günümüzde daha çok tercih edilen yöntemler lens korumalı vitrektomi ve lensektomiyle birlikte vitrektomidir.

Evre 5 olgularda anatomik başarı sağlansa bile genellikle görsel prognoz kötüdür (130).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 2009 yılından bu yana yenidoğan göz muayene polikliniği hizmet vermektedir. Hastanemizde doğan tüm prematüre bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburculukları sonrasında ayrıca miadında doğan ve tarama muayenesini hastanemizde yaptırmak isteyen tüm bebekler muayene edilmektedir.

Bu çalışmada hastanemizde 01/01/2018-31/12/2022 tarihleri arasında doğum haftası ve kilosu gözetilmeksizin PR polikliniğinde muayene edilen tüm bebeklerin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yatışı olan prematüre bebekler doğum sonrası 4. Hafta itibari ile PR açısından tarandı ve taburculuk sonrası muayene zamanlaması yatış muayene bulgularına göre belirlendi. Ayaktan başvuran prematüre bebekler doğum sonrası 4. Haftada miadında doğan bebekler ise 0-3 ay arasında muayene edildi. Bebeklerin cinsiyet ve doğum kiloları incelendi. Oftalmolojik patolojiler ve PR gelişimi ve tedavi sonuçları açısından değerlendirildi.

Çalışma için Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Helsinki Deklerasyonu ilkelerine uyulmuştur.

Hasta sınıflaması ve muayene

Türkiye prematüre retinopati tanı ve tedavi rehberi kriterlerinde önerildiği şekilde 34. GY'den küçük doğan bebeklere ve 34. GY'den büyük olup kardiyopulmoner destek tedavisi almış ve neonatologlarca riskli olarak değerlendirilen bebeklere prematüre retinopati taraması yapıldı. 34. Haftadan büyük risksiz bebeklere ise inspeksiyon, ön segment muayenesi ve dilate arka kutup muayenesi yapıldı. Aileler muayene öncesi muayene şekli ve olası yan etkiler konusunda muayene bilgilendirme broşürü ile bilgilendirildi. Tüm muayeneler yenidoğan ve prematüre göz muayenesi konusunda deneyimli iki oftalmolog tarafından yapıldı.

Muayeneden önce %2,5 fenilefrin ve %0,5 tropikamid damla karışımı 5 dakika aralıklarla 3'er kez damlatıldıktan yaklaşık 30 dakika sonra bebekler muayene odasına alındı. Topikal anestezik damla(proparakain hidroklorür %0,5) uygulandıktan sonra uygun boyda kapak spekulumu ve depresör kullanılarak indirekt oftalmoskop ile (heine omega 2000) 20 D lens kullanılarak retina muayenesi yapıldı.

Retina fotoğrafları video fundus kamera ile kayıt edildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin dağılım şeklini belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanıldı. Sürekli veriler minimum ve maksimum değerlerin yanı sıra ortalama (SD) ve medyan olarak sunuldu. İkiden fazla grup ve iki sürekli değişken grubu arasındaki karşılaştırmalarda sırasıyla Mann-Whitney U testi ve Student T testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi uygulandı. P değerinin < 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tedaviyi gösteren veriler, PR gelişimi, doğum haftası, doğum ağırlığı arasındaki korelasyonun belirlenmesi amacıyla Pearson korelasyon testi uygulandı. Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve PR gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için doğrusal regresyon analizi yapıldı. Verilerin analizinde Windows ile uyumlu SPSS(Statistical Package for Social Science) v.26 istatistik yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamız 16190 bebeğin 32380 gözü incelendi. Bebeklerin %91,85'i (n:14780) term bebek, %8,15 'i (n:1320) preterm bebek idi. Binüçyüzyirmi preterm bebeğin 2640 gözü, 14870 term bebeğin 29740 gözü incelendi. Olguların genel özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Hasta popülasyonu ve Cinsiyet dağılımı

	HASTA SAYISI(n)	GÖZ SAYISI(N)	YÜZDE(%)
PRETERM	1320	2640	%8,15
TERM	14870	29740	%91,85
KIZ(term)	7119	14238	%48.88
ERKEK(term)	7751	15502	%52.12
KIZ(Preterm)	644	1288	%48.78
Erkek(Preterm)	676	1352	%51.22
TOPLAM	16190	32380	%100

Term bebeklerde ortalama doğum haftası 39.37± 1.73 hafta idi. Ortalama doğum kilosu 3368.00± 520.19 idi.

Term bebeklerde muayeneye ilk geliş yaşı ortalama 37±2.32 gündü.

Muayene edilen 29740 term bebek gözünün %98,3'ünde (n:29229) oküler patoloji izlenmedi. Muayene edilen term bebek gözlerinin %1,7'sinde (n:511) herhangi bir patoloji saptandı.

138 bebeğin iki gözünde, 235 hastanın tek gözünde en az 1 patoloji saptandı.

En sık saptanan patoloji bebeklerin % 1,5'inde (n:231) görülen preretinal hemoraji ve vitreus hemorajisiydi. Hemoraji 78 hastada iki taraflı, 157 hastada tek taraflı olarak görüldü.

Bebeklerin %0,08'inde (n= 21) iris ve koroid kolobomu saptandı.

Üç hastanın her iki gözünde iris ve koroid kolobomu beraber bulurken 4 hastanın tek gözünde izole iris kolobomu, 5 hastanın tek gözünde izole koroid kolobumu izlendi. Diğer patolojilerin dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Term Göz Bulgularının Dağılımı

Tespit edilen bulgular	Göz sayısı	Yüzde(%)	Hasta Sayısı	Yüzde(%)
Doğal	29229	98,281	14497	97,491
Preretinal Hemoraji/vitreus hemorajisi	312	1,049	231	1,553
Arka kutupda Pigmentasyon değişiklikleri	45	0,151	29	0,195
Periferik Retinal Beyaz Lezyonlar	24	0,080	17	0,114
Koroid+İris kolobomu	21	0.070	12	0,080
Dakriyosistosel	15	0,050	15	0,100
Albinizm	12	0,040	6	0,040
TORPEDO Makülopatisi	11	0,036	10	0,067
Katarakt	11	0,036	9	0,060
Kapak Hemanjiomu	8	0,026	8	0,053
Mikroftalmi-Mikrokornea	8	0,026	4	0,026
Kapak dermoidi	6	0,020	6	0,040
Koroidal Nevüs	6	0,020	3	0,020
Konjenital Ptozis	5	0,016	5	0,033
PHA	5	0,016	5	0,033
Glokom	4	0,013	2	0,013
CHERRY RED SPOT	4	0,013	2	0,013
İris nevüsü	3	0,010	2	0,013
Ankiloblefaron	2	0,006	1	0,006
FEVR	2	0,006	1	0,006
Retinal Hamartom	2	0,006	1	0,006
Limbal dermoid	1	0,003	1	0,006
Ektropion uvea	1	0,003	1	0,006
PHPV	1	0,003	1	0,006
Nöroblastom	1	0,003	1	0,006
Toplam göz sayısı	29740	% 100	14870	%100

Preretinal hemoraji ve vitreus hemorajisi görülen hastaların ortalama doğum haftası ve doğum kilosu ile hemoraji görülmeyen hastaların ortalama doğum haftası ve doğum kilosu karşılaştırıldığında hemoraji izlenen bebeklerde ortalama doğum haftası 39.49±1.78 hafta, ortalama doğum kilosu 3388.00±522.46 g idi. Hemoraji izlenmeyen bebeklerin ortalama doğum haftası 39.37±1.73 hafta, ortalama doğum kilosu 3367.72±520.17 g idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0.441,p:0.844). (Tablo 9)

Tablo 9: Hemoraji izlenen ve izlenmeyen bebeklerde doğum haftası ve doğum kilosu karşılaştırması

	Ortalama doğum haftası	**p**	**Ortalama doğum kilosu**	**p**
Hemoraji izlenen term Göz sayısı:312	39.49±1.78	0.441	3388.00±522.46	0.844
Hemoraji izlenmeyen term Göz sayısı: 29229	39.37±1.73		3367.72±520.17	

Binüçyüzyirmi preterm bebeğin 2640 gözü incelendi. Bebeklerin %51,21'i (n:676) erkek ve %48,78'i (n: 644) kız bebekti.

Preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 32.20±2.89 hafta, ortalama doğum kilosu 1960.27 ± 658.90 g idi.

Pretermlerde doğum haftası 35 olan 20 hastanın 39 gözünde tedavisiz/spontan iyileşen PR izlendi.

Muayene edilen preterm bebek gözlerinin %73.29' unda (n:1935) prematüre retinopatisi izlenmezken, %26.71'inde (n:705) prematüre retinopatisi geliştiği görüldü.

Prematüre retinopatisi gelişen 705 gözün %85,67 sında (n:604) PR tedavisiz/spontan geriledi .

Preterm bebek gözlerinin %3,82'sinde (n:101), retinopati gelişen preterm gözlerin %14,31' inde (n:101) tedavi gerektiren prematüre retinopatisi izlendi. Preterm bebeklerin göz bulguları tablo 10'da verilmiştir.

.

Tablo 10: Preterm Göz Bulguları

Preterm Göz bulguları	Rop gelişmeyen	Tedavisiz iyileşen herhangi evre rop	Evre 3	Evre 4	Evre5	AROP	TOPLAM
Göz Sayısı	1935 (%73.29)	604 (%22.87)	55 (%2.08)	11 (%0.41)	2 (%0.07)	33 (%1.25)	2640 (%100)
Hasta sayısı	960 (%72.27)	296 (%22.42)	37 (%2.80)	8 (%0.60)	1 (%0.07	18 (%1.36)	1320 (%100)

Tedavi gerektiren 101 gözün %77,22' sine (n:78) intravitreal bevacizumab tedavisi(IVB), % 10,89' una (n: 11) lazer fotokoagulasyon(LFK), % 11,88' ine (n=12) vitreoretinal cerrahi uygulandı.

Tedavi uygulanan 101 gözün %12,87'sinde (n=13) nüks izlendi. Nüks izlenen gözlerin %46.15' ine (n=6) tekrarlayan IVB enjeksiyonu, %38.46' sında(n:5) LFK ve %15,38' inde (n:2) vitreoretinal cerrahi uygulandı. Nüks izlenen gözlerde uygulanan tedaviler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Nüks göz tedavi durumu

Göz sayısı	Oran	TEKRARLAYAN İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON	LAZER FOTOKOAGULASYON (LFK)	VİTREORETİNAL CERRAHİ (VRC)	NÜKS GÖZ TOPLAM
Nüks göz :13	%12.78				
Tedavi uygulanan göz: 101					
GÖZ SAYISI		6	5	2	13
ORAN		%46.15	%38.46	%15.38	%100

Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama doğum haftası ile ortalama doğum kilosunu karşılaştırdığımızda PR gelişen hastaların ortalama doğum haftası 29.94±3.33 hafta, ortalama doğum kilosu 1492.46±685.37 g iken, PR gelişmeyen hastalarda ortalama doğum haftası 33.05±2.17 hafta ,ortalama doğum kilosu 2135.69±555.27 g idi. Ortalama doğum haftası ve ortalama

doğum kilosu PR gelişen hasta grubunda PR gelişmeyen hasta grubuna göre istatiksel anlamlı olacak şekilde düşük tespit edildi. (p<0.001)(Tablo 12)

Tablo 12: PR gelişen ve gelişmeyen hastalarda ortalama doğum haftası ve kilosunun karşılaştırılması

	Ortalama doğum haftası	**p**	**Ortalama doğum kilosu**	**p**
PR gelişen göz sayısı (705)	29.94±3.33	<0.001	1492.46±685.37	<0.001
PR gelişmeyen göz sayısı (1935)	33.05±2.17		2135.69±555.27	

Tedavisiz iyileşen hastalar ile tedavi gerektiren hastaların ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu karşılaştırıldığında tedavisiz iyileşen hastaların ortalama doğum haftası 32.47±2.62 hafta, ortalama doğum kilosu 2012.53±625.65 g iken tedavi gerektiren hastaların ortalama doğum haftası 26.96±3.03 hafta ve kilosu 934.65±410.79 g idi. Tedavi gerektirmeyen hasta grubu ile karşılaştırıldığında. ortalama doğum haftası ve doğum kilosu tedavi gerektiren hasta grubunda istatiksel anlamlı olacak şekilde düşük bulundu.(p:0.023,p<0,001)(Tablo 13)

Tablo 13: Tedavisiz iyileşenlerin ortalama doğum haftası ve doğum kilosu ve tedavi gerektiren bebeklerin ortalama doğum haftası ve doğum kilosunun karşılaştırılması

	Ortalama doğum haftası	**p**	**Ortalama doğum kilosu**	p
Tedavisiz iyileşen göz sayısı(604)	32.47±2.62	0.023	2012.53±625.65	<0.001
Tedavi gerektiren göz sayısı(101)	26.96±3.03		934.65±410.79	

Tedavi edilip nüks eden hastalar ile tedavi edilip nüks etmeyen hastaların ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu karşılaştırıldığında tedavi alıp nüks eden hasta grubunun ortalama doğum haftası 26.77 ±2.68 hafta, ortalama doğum kilosu 761.11±287.50 g , tedavi alıp nüks etmeyen hastaların ortalama doğum

haftası 27.00±3.10 hafta ortalama doğum kilosu 963.05±422.84 g idi.İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi(p:0,840,p:0.174)(Tablo 14).

Tablo14: Tedavi alıp nüks eden hastalar ile tedavi alıp nüks etmeyen hastaların ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu karşılaştırılması

	Ortalama doğum haftası	**p**	**Ortalama Doğum kilosu**	**P**
Tedavi alıp nüks eden sayısı (13)	26.77 ±2.68	0.840	761.11±287.50	0.174
Tedavi alıp nüks etmeyen sayısı(88)	27.00±3.10		963.05±422.84	

Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; 1288 kız bebek gözünün %30,06'sında (n:387) ,1352 erkek bebek gözünün %23.52'sinde (n:318) retinopati geliştiği tespit edildi .İki grup karşılaştırıldığında, kızlarda PR gelişme oranı erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit bulunmuştur(p<0,001)(Tablo 15)

Tablo 15: Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastalar cinsiyet açısından karşılaştırılması

PRETERM GÖZ SAYISI	**KIZ GÖZ SAYISI**	**ERKEK GÖZ SAYISI**	**p**
PR GELİŞMEYEN GÖZ SAYISI (1935)	901 (%70)	1034 (%76.5)	<0.001
PR GELİŞEN GÖZ SAYISI (705)	387 (%30)	318 (%23.5)	

Tedavisiz iyileşen ve tedavi gerektiren hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında 387 PR gelişen kız bebeğin %16.29 unda (n:65) tedavi gereksinimi olurken, 318 erkek bebeğin %11.32'sinde (n:36) tedavi gereksinimi olmuştur. Kız bebeklerin tedavi gereksinimi erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır(p:0.039)(Tablo 16).

Tablo 16: Tedavisiz iyileşen ve tedavi gerektiren hastalar cinsiyet açısından karşılaştırılması

PRETERM GÖZ SAYISI	KIZ GÖZ SAYISI	ERKEK GÖZ SAYISI	p
TEDAVİSİZ İYİLEŞEN GÖZ SAYISI (604)	322 (%83.21)	282 (%88.68)	0.039
TEDAVİ GEREKTİREN GÖZ SAYISI (101)	65 (%16.79)	36 (11.32)	

PR gelişen preterm kız ve erkek hastaların ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu karşılaştırıldığında PR gelişen preterm kız hastaların ortalama doğum haftası 29.71±3.44 hafta, ortalama doğum kilosu 1426.07±689.29 g iken PR gelişen preterm erkek hastaların ortalama doğum haftası 30.13±3.16 hafta ve kilosu 1555.33±662.85 g idi. PR gelişen preterm kız bebeklerin ortalama doğum kilosu preterm erkek bebeklere göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır(p:0.012). PR gelişen preterm kız ve erkek bebeklerde ortalama doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir(p:0.095)(Tablo 17).

Tablo 17: PR gelişen preterm kız ve erkek hastaların ortalama doğum haftası ve doğum kilosu karşılaştırılması

PR gelişen preterm göz sayısı:705	Ortalama doğum haftası	P	Ortalama doğum kilosu	p
Kız göz sayısı 387	29.718±3.44	0.095	1426.077±689.29	**0.012**
Erkek göz sayısı 318	30.138±3.16		1555.33±662.85	

PR tedavisi gerektiren preterm kız ve erkek hastaların ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu karşılaştırıldığında, kız bebeklerin ortalama doğum haftası 26.76±2.89 hafta, ortalama doğum kilosu 912.07±398.19 g iken PR tedavisi gerektiren erkek bebeklerin ortalama doğum haftası 27.13±3.16 hafta ve kilosu 948.08±407.79 g idi. PR tedavisi gerektiren preterm kız ve erkek bebeklerde

ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir(p:0.329,p:0.667)(Tablo 18)

Tablo 18: PR tedavisi gerektiren preterm kız ve erkek hastaların ortalama doğum haftası ve doğum kilosu karşılaştırılması

PR tedavisi gerektiren preterm göz sayısı:101	**Ortalama doğum haftası**	**P**	**Ortalama doğum kilosu**	**p**
Kız göz sayısı 65	26.769±2.89	0.329	912.076±398.19	0.667
Erkek göz sayısı 36	27.388±3.29		948.083±407.793	

5. TARTIŞMA

Ülkemizde 2019 yılında yayınlanan Ulusal Görme Taraması Rehberi ve 2021 Yılında yayınlanan PR Tanı ve Tedavi Rehberi ile yenidoğan bebeklerdeki göz muayene kriterleri belirlenmiştir(2,9).

Yenidoğan bebekler doğumdan kısa bir süre sonra kırmızı refle testi ile değerlendirilmektedir. Ming Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kırmızı refle testininin sensivitesi ön segment patolojilerinde %99.6 iken arka segment patolojilerinde % 4.1 olduğu gösterilmiştir (131). Khan ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise sadece kırmızı refle testiyle retinoblastomların %100 atlandığını gösterilmiştir(132).

Çalışmamızda incelenen term bebeklerin %2.5' inde(n:373) herhangi bir oküler patoloji saptandı. Vinekar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk 72 saat içerisinde incelenen bebeklerin %4.7'sinde en az bir gözde herhangi bir oküler patoloji saptanmıştır. En sık saptanan oküler patoloji %2.4 oranla retinal hemoraji olmuştur(133). Li-Hong Li ve arkadaşlarının 3573 yenidoğan ile doğumdan sonraki ilk 1 haftasındaki (ortalama 2,35 gün) göz muayenelerini değerlendirdiği çalışmasında; 3573 bebeğin %24,4'ünde (n:871) anormal göz bulguları izlenmiştir. En sık saptanan anormal bulgu retinal hemorajiydi (%21,5, n:769) (6) (Tablo 19). Liu ve arkadaşlarının 23861 term ve preterm yenidoğan bebek ile yaptığı çalışmada bebeklerin %27.8'inde (n:6645) herhangi bir oküler patoloji saptandı. En sık görülen oküler patoloji retinal hemorajiydi(%18,3,n:3827)(135) (Tablo 20). Bizim çalışmamızda term bebeklerde en sık oküler patoloji retinal hemoraji ve VİH olmakla birlikte görülme sıklığı %1.5 (n:231) olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki total oftalmik patoloji ve retinal hemoraji görülme sıklığının daha az bulunmasının nedeni muhtemelen ilk muayene zamanımızın ortalama 37. postnatal gün olmasına ve Liu ve arkadaşlarının çalışmasında prematüre bebeklerde görülen retina hemorajilerinin de dahil edilmesine bağlandı. Neonatal retina hemorajileri genellikle doğum travmasında bağlıdır ve spontan iyileşme eğilimindedir.

Bizim hastalarımızda da retina ve vitreus hemorajileri 4 ila 6 hafta içerisinde komplikasyon gelişmeksizin spontan çekildi.

Term bebeklerde retinal hemorajisinden sonra en sık gördüğümüz oküler anomali %0,15 (n:45) oran ile arka kutupda pigmentasyon değişiklikleri ve skar görünümü idi. Tüm hastalar koryoretinal skar nedeni olabilecek toxoplazma, rubella, cytomegalovirus(CMV), Herpes simplex virüs (HSV), ebstein barr virüs (EBV) ,treponema pallidum, Human Immunodeficiency Virus(HIV) ve varisella zoster virüs(VZV) açısından tetkik edildi. Hiçbir hastada seroloji pozitifliği saptanmadı ve takip eden muayenelerde lezyon boyutlarında progresyon görülmedi. Seroloji pozitifliği olmaması ve progresyon izlenmemesi tespit ettiğimiz koryoretinal skarların gelişimsel malformasyon olabileceğini düşündürdü. Vinekar ve arkadaşları 1021 hasta ile yaptığı çalışmada retinal skar oranını %2.1 olarak tespit edilmiştir(133). Li Hong Li ve arkadaşlarının 3573 hasta ile yaptığı çalışmada çalışmasında anormal fundus pigmentasyonu görülme oranı %0,25 olarak bulunmuştur (6) . Ma ve arkadaşlarının 481 hasta ile yaptığı çalışmasında ise bu oran %3,3 (n=16) olarak tespit edilmiştir(134) (Tablo 21). Farklı çalışmalarda oranların farklı olmasının nedeni muhtemelen örneklem sayılarının farklılığı olabilir.

Tablo 19: Li-Hong Li ve arkadaşlarının çalışmasına göre göz bulguları(6)

Göz bulguları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Doğal	2702	75,6
Retinal hemoraji	769	21,5
Subkonjonktival kanama	56	1,4
FEVR	15	0,42
Anormal fundus pigmentasyonu	9	0,25
Optik sinir displazisi	7	0,2
İdiopatik retinal ven tortuositesi	4	0,11
Optik sinir çukurluğu	3	0,08
Konjenital katarakt	2	0,06
Persistan fetal vaskülarite	2	0,06
Retinoblastom	2	0,06
Optik sinir kolobom	1	0,03
Korneal lökom	1	0,03
Mikroftalmi	1	0,03
Maküler pigment bozuklukları ve spesifik olmayan periferal retinopati	5	0,14
Total	3573	100

Tablo 20: Liu ve arkadaşlarının çalışmasına göre göz bulguları(135)

Göz Bulguları	Term Sayı(n):20938	Preterm Sayı(n):2923
Retinal hemoraji	3827 (%18,27)	186 (%6,36)
Retinal Eksüda	1590 (%7,59)	35 (%1,19)
FEVR	127 (%0,60)	0 (%0,00)
PR ve PR benzeri retinopati	98 (%0,46)	617 (%21,10)
Koroid kolobomu	37 (%0,17)	5 (%0,17)
Oküler albinizm	32 (%0,15)	9 (%0,30)
Konjenital Kornea Anomalisi	22 (%0,10)	2 (%0,06)
Konjenital katarakt	19 (%0,09)	3 (%0,10)
Konjenital glokom	13 (%0,06)	3 (%0,10)
Persistan fetal vaskülarite	11 (%0,05)	1 (%0,03)
Morning glory sendromu	5 (%0,02)	1 (%0,03)
Retinoblastom	2 (%0.01)	0 (%0,03)
Total Göz patoloji sayısı	5783 (%27,61)	862 (%29,49)

Tablo 21: Ma ve arkadaşlarının çalışmasına göre göz bulguları(134)

Göz Bulguları	Hasta Sayısı(n)	Yüzde (%)	Göz Sayısı(n)	Yüzde (%)
Doğal	283	58,8	673	70
Retinada beyaz değişiklikler	85	17,7	120	12,5
Retinal hemoraji	32	6,7	39	4,1
Ekzotropya	16	3,3	32	3,3
Retinal pigmentasyon	16	3,3	19	2,0
Dakrosistit	13	2,7	16	1,7
PR	9	1,9	18	1,9
Albinizm benzeri fundus	8	1,7	16	1,7
Lakrimal kanal tıkanıklığı	4	0,8	6	0,6
FEVR	2	0,4	4	0,4
İmmatür retina	2	0,4	4	0,4
Dermoid kist	2	0,4	2	0,2
Optik disk çukurlaşması	2	0,4	4	0,4
Persistant pupiller membran	1	0,2	2	0,2
Entropiyon	1	0,2	2	0,2
Subkonjonktival kanama	1	0,2	1	0,1
Konjenital katarakt	1	0,2	1	0,1
Vitreus hemorajisi	1	0,2	1	0,1
Pitoz	1	0,2	1	0,1
Nevüs	1	0,2	1	0,1
Total	481	100	962	100

Tedavi edilebilir körlüğün başta gelen nedenlerinden biri olması nedeni ile konjenital katarakt, birçok ülkenin tarama programlarının tespit etmeye çalıştığı en önemli hastalıklardan biridir. Final görmede tedavi zamanı çok önemlidir. Çocuklarda körlük nedenlerinin %10-30'unu oluşturur (136).Prevelansı 10000 doğumda 3 ile 6 arasında bildirilmiştir.(137)Bu oran coğrafi ve ırksal farklılıklar ile değişebilmektedir. Wu ve arkadaşları bir metaanaliz çalışmasında 7.43/10000

görülme sıklığı ile en fazla Asya kıtasında görüldüğü tespit etmişlerdir(138). Sistematik bir derlemede Sheeladevii ve arkadaşları konjenital katarakt prevelansının 10000 doğumda 0.63 ile 9.74 oranında bulmuştur(139). Li Hong Li ve arkadaşlarının çalışmasında katarakt prevelansı 10000 de 6 olarak bulunmuştur (6). Bizim çalışmamızda da katarakt prevelansı 10000 hastada 6.05 oranı ile literatüre benzer bir oranda tespit edilmiştir. Konjenital katarakt vakalarının %25-30'unda genetik patoloji tespit edilmektedir. Tek taraflı vakaların idiopatik olma ihtimali daha fazladır(140).Çalışmamızdaki katarakt olgularının 2'si bilateral 7'si unilateraldi. Bilateral Kataraktı olan iki olgunun genetik analiz sonucunda bir olguda galaktozemi diğer olguda da homosistinüri saptandı. Tek taraflı olgularda eşlik eden sistemik hastalık saptanmadı.

Göz tarama programları nadir görülebilen ve hayatı tehdit eden sistemik hastalıkların tespiti için de önemlidir. Çalışmamızda makulalarda Japon bayrağı görünümü tespit edilen olgunun biri Sandhoff diğeri Tay Sachs tanısı aldı. Retinal hamartomu olan 1 olgumuz tuberoskleroz tanısı aldı. Çalışmamız tek başına kırmızı refle testi ile fundus anomalilerinin gözden kaçabileceği ve sistemik hastalıkların geç tanı almasına sebep olabileceğini desteklemektedir.

Ma ve arkadaşlarının 481 bebek ile yapığı çalışmada, oküler patoloji saptanan 198 bebekteki (%41.2) en sık saptanan patoloji, bebeklerin %42.9'unda saptanan retinada beyaz değişiklikler idi. Taranan tüm hastalara oranlandığında bu lezyonların görülme sıklığı %17.7 idi. Ma bu durumu periferik retinada ora serrataya uzanabilen nokta, şerit ya da yama şekilli beyaz lekeler olarak tanımlamış ve muhtemel nedenlerin; henüz gelişmekte olan retinal damarların yetersiz hücresel metabolizma ve buna bağlı malnütrisyona neden olması, kan retina bariyerinin periferik retinada immatür olmasından dolayı lipit ve eksüda birikimi ya da retina pigment epitelinin gelişmediği lokal alanlar olduğunu düşünmüştür.Ma bu patolojinin daha önceki çalışmalarda saptanamadığını belirtmiştir(134).Bizim çalışmamızda periferik retinal beyaz lezyonlar en sık görülen üçüncü patolojiydi. Tüm term gözlerin %0.08 patolojik term gözlerin %4.69'unda görülmekteydi. Lezyonlar ora serrata komşuluğunda beyaz yama şeklinde lezyonlar şeklindeydi. Retinal vasküler yapılar bu lezyonların üzerinden ora serrataya kadar ilerliyordu. Bu lezyonların diğer çalışmalarda saptanmamasının muhtemel nedeni miadında doğan bebeklerde ayrıntılı

periferik retinal muayene yapılmamış olması olabilir. Ülkemizde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin şartları standardize edilmemiş olduğu için 35 hafta ve üzerinde tedavi gerektiren PR vakaları bildirilmiştir(141).Bu nedenle kliniğimizde, sistemik hastalıkları olan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi görmüş 36 GY'den küçük doğan bebeklere de periferik retina muayenesi yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu patolojinin saptanması oranın da oldukça yüksek olması bu duruma bağlanabilir. Tüm yenidoğan bebeklerde ora serrataya kadar yapılacak periferik retina muayenesi bu oranı arttırabilecektir. Ma ve arkadaşları bu lezyonların 12.Ay muayenesinde kaybolduğunu tespit ederek bu durumun fizyolojik olduğu kanaatine varmıştır. Bizim olgularımız 3 ay takip edildi ve lezyonlarda herhangi bir değişiklik saptanmadı.

Torpedo makülopatisi(TM) muhtemelen gözün gelişimsel bir kusurundan kaynaklanan konjenital bir lezyondur. Gelişim mekanizmasına ilişkin çeşitli varsayımlarda bulunulmuştur. Koroid ve siliyer damarlardaki ve retina pigment epitelinin gelişimsel anormalliklerin etkili olabileceği bildirilmiştir(142).İlk olarak Roseman ve Gass tarafından makulada retina pigment epiteli seviyesinde tek, iyi sınırlı, oval, kama şeklinde kuyruklu bir lezyon olarak tanımlanmıştır(70). Önceleri büyük yaşta çocuklarda insidental olarak görülen bir durum iken, son yıllarda tarama programlarında fundus görüntülemenin ön plana çıkması ile yenidoğan vakaları bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada 3-12 yaş arası çocuklardaki prevalansının 10.000 de 2 olduğu bildirilmiştir(142).Çelik ve arkadaşlarının 3-5 aylık 55.334 bebek ile yaptığı çalışmada prevalans 10.000 de 3 olarak bildirilmiştir(143). Bizim çalışmamızda TM prevelansı 10000 de 6,7 olarak tespit edildi. Çelik ve arkadaşlarını çalışmasında bebeklerin 2'sinin doğum kilosu 3500 g'den fazla iken diğer bebekler düşük doğum ağırlığına sahipti. Bizim çalışmamızda 1 bebek dışında tüm bebekler 3000 g'den üzeri doğmuştu. Düşük DA ile TM gelişimi arasında ilişki yoktu. TM lezyonlarının iyi huylu ve ilerlemeyen lezyonlar olarak bilinmesine karşın son zamanlarda TM lezyonuna eşlik edebilen koroidal neovaskülarizasyon vakaları bildirilmiştir(144). Ayrıca başka bir çalışmada 15 yaşında bir hastada TM ikincil koroidal neovaskülarizasyon bildirilmiştir(142). Bizim hastalarımızın hiçbirinde 2 yıllık takip süresince koroidal neovaskülarizasyon gelişimi saptanmadı. Ancak gelişmesi olası patolojiler nedeni ile ailelerin bilgilendirilmesi ve periyodik

muayenelerin yapılması önemlidir.

Ülkemizden de PR insidansını araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Ülkemizden yapılan çalışmalarda PR insidansı %17.6-37.5 arasında değişiklik göstermektedir. Akman ve ark. 801 prematür bebekte PR sıklığını %33.4, ileri evre PR sıklığını ise %11.8 olarak tespit etmişlerdir(145) Beden ve. ark.1000 prematüre bebekte %30.8 oranında PR saptarken (146), Sarıkabadayı ve ark. yaptıkları çalışmada 700 prematüre bebekte %32.7 oranında PR , %3.1 oranında ise ileri evre PR görüldüğünü tespit etmişlerdir(147). Akçakaya ve ark. 517 bebekte %37.1 oranında PR, %22.6 ileri evre PR tespit ettiklerini bildirmiş(148) Öner ve ark. takip ettikleri 306 prematür bebekte %20.9 oranında PR saptadıklarını rapor edilmiştir (149)Kavuncuoğlu ve ark. çalışmasında 179 bebek PR taramasına dahil edilmiş ve %17.6 oranında PR tespit edilmiştir (150). Küçükevcilioğlu ve ark. 640 bebekte %37.5 PR ,%8.6 oranında ileri evre PR görüldüğünü bildirmişlerdir(151). Mutlu ve ark. takip ettikleri 318 prematüre bebekte PR sıklığını %37.1, ileri evre PR sıklığını ise %7.2 olarak bildirmişlerdir(152). Uğurbaş ve ark. 260 prematür bebekte %23 PR, %11.5 ileri evre PR tespit etmişlerdir (153)..

Bas ve ark. 2015 yılında 49 merkezin katılımıyla, 2018 yılında 69 merkezin katılımıyla PR taraması yaptıkları, 15745 bebeğin katıldığı 2015 yılında yayınlanan çalışmada; ≤32 hafta ve ≤1500 gr doğan bebekler veya bu değerlerden daha büyük olup ek sistemik problemi olan bebekler değerlendirilmiştir. Taranan popülasyon DA ve GY'a göre gruplandırılmış buna göre; ≤32 hafta olan 11803 bebeğin 4203'ünde (%35.6) PR geliştiği, 762 (%6.5) bebeğe LFK uygulandığı; ≤1500 gr doğan 9142 bebeğin 3846'sında (%42) PR geliştiği, bu bebeklerden de 741'ine (%8.1) LFK uygulandığı belirtilmiştir(154). Aynı kriterleri taşıyan popülasyonun tarandığı ve 2018 yılında yayınlanan TR-ROP çalışma sonucunda ise 6115 prematüre bebek taranmış, ≤32 hafta doğan 4964 bebeğin % 32.9'unda PR geliştiği, %8.2'sinde ise tedavi gerektiren ciddi PR olduğu; ≤1500 gr doğan 3490 bebeğin %42'sinde PR geliştiği ve %11'inin ciddi PR olduğu bildirilmiştir (21).Prematüre doğan bebeklerin çoğunluğunda tam retinal vaskülarizasyon gerçekleşmektedir. PR izlenen çok sayıda prematür bebekte ise hastalık erken evredeyse tedavisiz takip ile gerilemekteyken bir kısmında ileri evre PR'ye ilerleyerek tedavi gerektirebilir. Bizim çalışmamızda herhangi bir evredeki PR insidansı %27,2 tedavisiz izlem ile gerileyen PR insidansı

% 22,4 tedavi gerektiren PR sıklığı %4,8 olarak bulunmuştur. Hastalarımızda retinopati oranının literatüre benzer oranda olup, ileri evre retinopati görülme oranının az oluşu hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinin prematüre bebek bakımında deneyimli olmasına ve oksijen desteğinin göz muayene bulgularına göre revize edilmesine bağlanabilir.

Tablo 22: Ülkemizdeki çeşitli çalışmaların ve çalışmamızın PR ve ileri evre sıklık verileri

	Taramaya Katılan Bebek Sayısı	**Ortalama Doğum Ağırlığı (g)**	**Ortalama Doğum Haftası**	**PR Sıklığı**	**İleri Evre PR Sıklığı**
Akman ve ark.	801			%33.4	%11.8
Mutlu ve ark.	318			%37.1	%7.2
Kavuncuoğlu ve ark.	179			%17.6	
Öner ve ark.	306			%20.9	
Baş ve ark.	15.745			%30	%5
TR-ROP çalışması	6115	1,457 g ±479	28,9±6,3	%27	%6.7
Uğurbaş ve ark.	260	1,416±350	30.3	%23	%11.5
Küçükevcilioğlu ve ark.	640			%37.5	%8.6
Sarıkabadayı ve ark.	700	1571,4±381, 2(600–2750)	31,1±2,6 (23–36)	%32,7	%3,1
Akçakaya ve ark.	517			%34.3	%22.6
Beden ve ark.	1000			%30,8	
Esen ve ark.	1250	1498±448,4 (520-2750)	30,5±2,6 (23-37)		%8
Bizim çalışmamız	1320	1960.2±658. 9(465-4420)	32.2±2.8 (22-35)	%27,2	%4,8

Akman ve ark. yaptıkları çalışmada tedavi gerektiren PR saptadıkları bebeklerin %28.8'inin GY'ın 32-34 hafta arasında olduğunu raporlamışlardır. Bu çalışmada Türkiye'deki prematüreler için 34 haftadan küçük ve DA 1850 g'ın altında

olanların taranması tavsiye edilmektedir (145).

Sarıkabadayı ve ark. yaptıkları çalışmada, GY <34 hafta olan bebekleri PR açısından taramış ve herhangi bir evrede PR saptanan bebeklerinin tamamının doğum haftasının <32 hafta olduğunu, tedavi gerektiren PR saptanan bebeklerin ise GY <31 hafta olduğunu bildirmişler. Bu durumda GY <32 hafta ve/veya DA <1500 golan bebekleri ve uzun süre mekanik ventilasyon öyküsü ve Patent Duktus Arteriosus(PDA) öyküsü olan bebeklerin taramaya dahil edilmesinin uygun olabileceğini bildirmişlerdir (147).

Öner ve ark. çalışmasında 32 haftadan önce ve 1500 g'nin altında doğan tüm prematüre bebeklerin PR açısından takibi yapılması gerektiği bildirmişlerdir (149).

Küçükevcilioğlu ve ark. yaptıkları çalışmada DA <1501 g veya GY ≤34 hafta olan prematür bebekleri ve DA ≥1501 g olan veya GY >34 hafta olup unstabil klinik gösteren bebekleri PR açısından incelediklerinde DA ≥1500 g olan 5 bebekte tedavi gerektiren PR tespit etmişler; ancak GY >32 hafta olan bebeklerde PR saptamadıklarını raporlamışlardır(151).

Mutlu ve ark. yaptığı çalışmada Türkiye'deki PR sıklığının, Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'dekine benzerlik göstermekle birlikte, Türkiye'de tedavi gerektiren ileri evre PR sıklığının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Gestasyonel yaşı 32 hafta veya daha az olan, DA 1250 g'den az olan prematür bebekler ve sepsis ve oksijen tedavisi alan prematür bebeklerin PR taraması kapsamına alınmasını tavsiye etmektedir (152).

Ülkemizde PR taramasına dahil edilecek bebekler için tam bir fikir birliği sağlanamasa da genel görüş, 2021 yılında yayımlanan Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi'nde belirtildiği gibi GY ≤34 hafta veya DA ≤1700 g doğan tüm bebekler ile GY >34 hafta veya DA >1700 g olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya bebeği takip eden klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü preterm bebeklerin taranması şeklindedir(9).

Bizim çalışmamızda 5 yıllık süre içinde 34 haftadan küçük doğan 1320 bebek PR tarama programına dahil edilmiştir. 960 bebekte (%72.7) PR görülmezken, 360 bebekte (%27,2) PR saptandı. PR saptanan 360 bebekten 296'sında (%82,2) tedavisiz izlem ile PR'de tam regresyon olduğu görüldü. 64 bebekte (%17,7) ise tedavi gerektiren PR tespit edildi. Doğum haftası >35 hafta olan 20 bebekte PR tespit

edilmesine rağmen, tamamının tedavisiz izlem ile tam retinal matürasyona ulaştığı görüldü.

Prematüre retinopatisi gelişiminde DA ve GY en önemli risk faktörleridir. Çalışmamızda da herhangi bir evre retinopati gelişen bebeklerde ve retinopati gelişip tedavi gerektiren bebeklerde DA ve GY düşük tespit edildi.

2011 yılında yayınlanan BEAT- ROP çalışması ile İntravitreal bevacizumab(IVB) tedavisi Zon 1 ve zon 2 posteriorda gelişen PR tedavisinde popülerlik kazanmıştır(121). IVB tedavisi sonrası vasküler gelişimde gecikmeler yaşandığı için geç nüksler bildirilmiştir(155). IVB tedavisi sonrası değişen oranlarda nüks görülebileceği bildirilmiştir. Nüks gelişme sıklığı immatürite ile doğru orantılı olarak artmaktadır ve AROP vakalarında daha sıktır. Yapılan bir çalışmada 242 hastanın IVB tedavisi sonrası hastaların 20'sinde(%8,3), 471 gözün 34'ünde (%7,2) nüks tespit edilmiştir(156). Ittıara ve arkadaşlarının çalışmasında IVB tedavisi sonrası nüks oranı %8 olarak bulunmuştur(157). Çalışmamızda IVB tedavisi sonrası nüks oranı %12,87 olarak tespit edildi. Nüks oranı literatüre göre yüksek olması AROP vaka sayısının fazla olması ile ilişkili olabilir. Nüks gelişen hastalarda ortalama DA ve haftası düşüktü.

Birçok çalışma cinsiyetler arasındaki genetik, hormonal ve immünojenik farklılıklar nedeni ile erkek cinsiyetin PR gelişim ve şiddeti açısından dezavantajlı olduğunu bildirmektedir(158). Cinsiyet ve retinopati ilişkisini inceleyen bir çalışmada retinopati gelişim insidansının cinsiyetten bağımsız olduğu ancak tedavi gerektiren retinopati sıklığının erkek cinsiyette fazla olduğu tespit edilmiştir(159). Üçyüzonaltı çalışmayı derleyen bir meta analiz çalışmasında 38 çalışma taranan popülasyonda cinsiyet dağılımını bildirdi (170.053 hasta, 92,612 (%53) erkek ve 77,441(%47) kadın). Taranan erkek ve kız bebeklerde tedavi alma oranları arasında anlamlı fark tespit edilmedi(160). Çalışmamızda PR gelişim sıklığı ve tedavi gereksinimi kız bebeklerde daha fazla bulunmuştur. Bu durum çalışmamızdaki prematüre kız bebeklerde ortalama doğum kilosunun erkek bebeklerden anlamlı düşük olmasına ve kız bebeklerde ortalama doğum haftasının da istatistiksel anlamlı olmasa da erkek bebeklerden düşük olmasına bağlanabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 1320 preterm bebeğin 2640 gözü, 14870 term bebeğin 29740 gözü toplamda 16190 bebeğin 32380 gözü dahil edildi.

2. Bebeklerin %91,85'i (n:14780) term bebek, %8,15 'i (n:1320) preterm bebek idi

3.Çalışmaya dahil edilen term bebeklerin 7751'i(%52,12) erkek 7119'u(%48,88) kız idi.

4. Çalışmaya dahil edilen preterm bebeklerin 644'i (%48,78) kız, 676'sı (%51,22) erkek idi.

5. Çalışmaya dahil edilen 29740 term bebek gözünün %98.3'ünde (n:29229) oküler patoloji izlenmedi. Çalışmaya dahil edilen term bebek gözlerinin %1,7'sinde (n:511) herhangi bir göz patolojisi saptandı**.**

6. Term bebeklerde ortalama doğum haftası 39.37± 1.73 hafta idi. Ortalama doğum kilosu 3368.00± 520.19 idi. Preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 32.20±2.89 hafta, ortalama doğum kilosu 1960.27 ± 658.90 g idi.

7. Çalışmaya dahil edilen term bebeklerde en sık saptanan patoloji bebeklerin % 1,55'inde (n:231) görülen preretinal hemoraji ve vitreus hemorajisiydi. Hemoraji 78 hastada iki taraflı, 157 hastada tek taraflı olarak görüldü.

8. Çalışmaya dahil edilen preterm bebek gözlerinin %73.29' unda (n:1935) prematüre retinopatisi izlenmezken, %26.71'inde (n:705) prematüre retinopatisi geliştiği görüldü.

9.Prematüre retinopatisi gelişen 705 gözün %85,67' sında (n=604) PR tedavisiz/spontan geriledi.

10. Preterm bebek gözlerinin %3,82'sinde (n=101), retinopati gelişen preterm gözlerin %14,31' inde (n=101) tedavi gerektiren prematüre retinopatisi izlendi

11. Preretinal hemoraji ve vitreus hemorajisi görülen hastaların ortalama doğum haftası ve doğum kilosu ile hemoraji görülmeyen hastaların ortalama doğum haftası ve doğum kilosu karşılaştırıldığında hemoraji izlenen bebeklerde ortalama doğum haftası 39.49±1.78 hafta, ortalama doğum kilosu 3388.00±522.46 g idi. Hemoraji izlenmeyen bebeklerin ortalama doğum haftası 39.37±1.73 hafta, ortalama doğum kilosu 3367.72±520.17 g idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0.441,p:0.844)

12. Tedavi gerektiren 101 gözün %77,22' sine (n=78) intravitreal bevacizumab tedavisi(IVB), % 10,89' una (n= 11) lazer fotokoagulasyon(LFK) , % 11,88' ine (n=12) vitreoretinal cerrahi uygulandı.

13.Tedavi uygulanan 101 gözün %12,87'sinde (n=13) nüks izlendi. Nüks izlenen gözlerin %46.15' ine (n=6) tekrarlayan intravitreal bevacizumab enjeksiyonu, %38.46' sında(n=5) lazer fotokoagulasyon ve %15,38' inde (n=2) vitreoretinal cerrahi uygulandı.

14. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama doğum haftası ile ortalama doğum kilosunu karşılaştırdığımızda PR gelişen hastaların ortalama doğum haftası 29.94±3.33 hafta, ortalama doğum kilosu 1492.46±685.37 g iken, PR gelişmeyen hastalarda ortalama doğum haftası 33.05±2.17 hafta ,ortalama doğum kilosu 2135.69±555.27 g idi. Ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu PR gelişen hasta grubunda PR gelişmeyen hasta grubuna göre istatiksel anlamlı olacak şekilde düşük tespit edildi($p<0.001$).

15. Tedavisiz iyileşen hastalar ile tedavi gerektiren hastaların ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu karşılaştırıldığında tedavisiz iyileşen hastaların ortalama doğum haftası 32.47±2.62 hafta, ortalama doğum kilosu 2012.53±625.65 g iken tedavi gerektiren hastaların ortalama doğum haftası 26.96±3.03 hafta ve kilosu 934.65±410.79 g idi. Tedavi gerektirmeyen hasta grubu ile karşılaştırıldığında. ortalama doğum haftası ve doğum kilosu tedavi gerektiren hasta grubunda istatiksel anlamlı olacak şekilde düşük bulundu($p:0.023$,$p<0,001$).

16. Tedavi edilip nüks eden hastalar ile tedavi edilip nüks etmeyen hastaların ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu karşılaştırıldığında tedavi alıp nüks eden hasta grubunun ortalama doğum haftası 26.77 ±2.68 hafta, ortalama doğum kilosu 761.11±287.50 g, tedavi alıp nüks etmeyen hastaların ortalama doğum haftası 27.00±3.10 hafta ortalama doğum kilosu 963.05±422.84 g idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi($p:0,840$,$p:0.174$).

17. Prematüre retinopatisi gelişen ve gelişmeyen hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; 1288 kız bebek gözünün %30,06'sında (n:387) ,1352 erkek bebek gözünün %23.52'sinde (n:318) retinopati geliştiği tespit edildi. İki grup karşılaştırıldığında, kızlarda PR gelişme oranı erkeklere oranla istatistiksel

olarak anlamlı yüksek tespit bulunmuştur(p<0,001).

18. Tedavisiz iyileşen ve tedavi gerektiren hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında 387 PR gelişen kız bebeğin %16.29 unda (n:65) tedavi gereksinimi olurken, 318 erkek bebeğin %11.32'sinde (n:36) tedavi gereksinimi olmuştur. Kız bebeklerin tedavi gereksinimi erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır(p:0.039).

19. PR gelişen preterm kız ve erkek hastaların ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu karşılaştırıldığında PR gelişen preterm kız hastaların ortalama doğum haftası 29.71±3.44 hafta, ortalama doğum kilosu 1426.07±689.29 g iken PR gelişen preterm erkek hastaların ortalama doğum haftası 30.13±3.16 hafta ve kilosu 1555.33±662.85 g idi. PR gelişen preterm kız bebeklerin ortalama doğum kilosu preterm erkek bebeklere göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır(p:0.012). PR gelişen preterm kız ve erkek bebeklerde ortalama doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir(p:0.095).

20. PR tedavisi gerektiren preterm kız ve erkek hastaların ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu karşılaştırıldığında, kız bebeklerin ortalama doğum haftası 26.76±2.89 hafta, ortalama doğum kilosu 912.07±398.19 g iken PR tedavisi gerektiren erkek bebeklerin ortalama doğum haftası 27.13±3.16 hafta ve kilosu 948.08±407.79 g idi. PR tedavisi gerektiren preterm kız ve erkek bebeklerde ortalama doğum haftası ve ortalama doğum kilosu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir(p:0.329,p:0.667)

7. KAYNAKLAR

1. Önal E. Yenidoğanın Nörogelişimsel Değerlendirilmesi. Klinik Tıp Pediatri. 2018;10:39-43.
2. T.C.S.B. Ulusal Görme Taraması Rehberi. 2019.
3. American Academy of Pediatrics. Red reflex examination in neonates, infants, and children. Pediatrics. 2008Dec 1;122(6):1401-4.
4. Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians. Pediatrics. 2003 Apr;111(4 Pt 1):902.
5. Eventov-Friedman S, Leiba H, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A, Shinwell ES. The red reflex examination in neonates: an efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. Sat. 2010 May 1;3:18.
6. Li LH, Li N, Zhao JY, Fei P, Zhang GM, Mao JB, Rychwalski PJ. Findings of perinatal ocular examination performed on 3573, healthy full-term newborns. British Journal of Ophthalmology. 2013 May 1;97(5):588-91.
7. Sears J, Capone A. Chapter 19-Vascular Diseases-Retinopathy of Prematurity. Ed:Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Mosby, pp. 8.19.1-8.19.7, London, UK, 1999.
8. W. M. Fierson. "Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity," *Pediatrics*, vol. 142, no. 6, 2018, doi: 10.1542/peds.2018-3061.
9. E. Koç *et al.*, "Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi.," *Ankara*, 2021, [Online]. Available: http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2022/01/Turkiye-Premature-Retinopatisi-Rehberi-2021-Guncellemesi.pdf
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Definition of term pregnancy. committee opinion No.579. Obstet Gynecol. 2013 Nov;122:1139-40.
11. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk. Pediatrics. 2007 Dec 1;120(6):1390-401.
12. Malkoç İ. Göz Küresinin Tabakaları: Anatomik ve Histolojik Bir Derleme. Eurasian J Med. 2006;38:124-9.
13. C. A. Temel göz hastalıkları'nda Ankara. Y APA, editor: Güneş Tıp Kitapevleri; 2001.
14. İNAN S. Retina anatomisi. Kocatepe Tıp Dergisi; Cilt: 15 Sayı: 3. 2014.
15. Yurdakök M. Yurdakök Pediatri: Güneş Tıp Kitapevleri; 2017.
16. Toprak M AS. Anatomi Ders Kitabı. İSTANBUL: istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul 1998.
17. Ganonğ W. Rewiev of Medical Physiology. Connecticut, appleton and Lange; 1993
18. Şener EC. Çocuk Göz Hastalıkları ve Şaşılık 2009
19. K. Campbell. "Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach," *Med. J. Aust.*, vol. 2, no. 2, pp. 48–50, Jul. 1951, doi: 10.5694/j.1326-5377.1951.tb109040.x.

20. “Department of Health and Social Security. Reports on Public Health and Medical Subjects. No. 128. The incidence and causes of blindness in England and Wales 1963-68. With an appendix on services available for incipient blindness - PubMed.” https://pubmed. ncbi.nlm.nih.gov/4679657/ (accessed Oct. 09, 2022).

21..A. Y. Bas, N. Demirel, E. Koc, Di. Ulubas Isik, I. M. Hirfanoglu, and T. Tunc, “Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 102, no. 12, pp. 1711–1716, Dec. 2018, doi: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2017-311789.

22. D. Lim, M. Batilando, and V. Rajadurai, “Transient paralytic ileus following the use of cyclopentolate-phenylephrine eye drops during screening for retinopathy of prematurity,” *J. Paediatr. Child Health*, vol. 39, no. 4, pp. 318–320, May 2003, doi: 10.1046/j.1440-1754.2003.00144.x. 77

23. B. J. Lees and L. A. Cabal, “Increased Blood Pressure Following Pupillary Dilation with 2.5% Phenylephrine Hydrochloride in Preterm Infants,” *Pediatrics*, vol. 68, no. 2, 1981.

24. F. W. Fraunfelder, F. T. Fraunfelder, and B. Jensvold, “Adverse systemic effects from pledgets of topical ocular phenylephrine 10%,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 134, no. 4, pp. 624–625, Oct. 2002, doi: 10.1016/S0002-9394(02)01591-X.

25. Finsterer J. Ptosis: causes, presentation, and management. Aesthetic plastic surgery. 2003 Jun 1;27(3):193-204.

26. Berke RN, WADSWORTH JA. Histology of levator muscle in congenital and acquired ptosis. AMA archives of ophthalmology. 1955 Mar 1;53(3):413-28.

27. Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ, Wilson MC, Hogarty MD, Maris JM. Pediatric Horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. American journal of ophthalmology. 2006 Oct 1;142(4):651-9.

28. Tawfik HA, Abdulhafez MH, Fouad YA. Congenital upper eyelid coloboma: embryologic, nomenclatorial, nosologic, etiologic, pathogenetic, epidemiologic, clinical, and management perspectives. Ophthalmic plastic and reconstructive surgery. 2015 Jan;31(1):1.

29. Narang M, Kumar M, Shah D. Fraser-cryptophthalmos syndrome with colonic atresia. Indian J Pediatr 2008; 75:18991

30. Harris GJ, DiClementi D. Congenital dacryocystocele. Archives of ophthalmology. 1982 Nov 1;100(11):1763-5.

31. Reem RE, Golden RP. Periocular hemangiomas and lymphangiomas. Pediatric Clinics. 2014 Jun 1;61(3):541-53.

32. Ceisler EJ, Santos L, Blei F. Periocular hemangiomas: what every physician should know. Pediatric dermatology. 2004 Jan;21(1):1-9.

33. Shields JA, Shielss CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. Ophthalmology 2004; 111: 997-1008

34. Musarella MA, Chan HS, DeBoer G, Gallie BL. Ocular involvement in neuroblastoma: prognostic implications. Ophthalmology 1984;91:936-40.

35. Belgaumi AF, Kauffman WM, Jenkins JJ et al. Blindness in children with neuroblastoma. Cancer 1997;80:19972004.

36. Timmerman R. Raccoon eyes and neuroblastoma. N Engl J Med 349;42:4.

37. AYSUN İ. BİRİNCİ BASAMAKTA PERYODİK BEBEK VE ÇOCUK KONTROLLARINDAUYGULANACAK TEMEL GÖZ MUAYENESİ. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1995;48(01).

38. Khitri MR. Corneal Opacities in the Neonate. NeoReviews. 2018 May 1;19(5):e269-76.

39. Wang B, Kubota E, Bayona A. Visual Diagnosis: Newborn Girl with Congenital Unilateral Eye Opacity. Pediatrics in review. 2018 May;39(5):e24.

40. Ciralsky J, Colby K. Congenital corneal opacities: a review with a focus on genetics. InSeminars in ophthalmology 2007 Jan 1 (Vol. 22, No. 4, pp. 241-246). Taylor & Francis

41. Mackey DA, Buttery RG, Wise GM, Denton MJ. Description of X-linked megalocornea with identification of the gene locus. Archives of ophthalmology. 1991 Jun 1;109(6):829-33.

42. Ertekin S, Göksel İ, Kuş N, Sarı AA. İris Kolobomlu Olgularda Sistemik ve Oftalmolojik Bulgular. Turkish Journal of Ophthalmology/Turk Oftalmoloji Dergisi. 2013 Mar 1;43(1).

43. Chang L, Blain D, Bertuzzi S, Brooks BP. Uveal coloboma: clinical and basic science update. Current opinion in ophthalmology. 2006 Oct 1;17(5):447-70.

44. Wang P, Liang X, Yi J, Zhang Q. Novel SOX2 mutation associated with ocular coloboma in a Chinese family. Archives of Ophthalmology. 2008 May 1;126(5):709-13.

45. Nischal KK, Sowden JC. Anterior segment: developmental anomalies. Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Expert Consult-Online and Print, 4: Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2012 Sep 30:290.48

46. Prosser J, van Heyningen V. PAX6 mutations reviewed. Human mutation. 1998;11(2):93-108.

47.Utine CA, Utine III GE. Oftalmolojide genetik III-arka segment hastalıkları. Turk J Ophthalmol. 2012;42:386-92.

48. Hittner HM, Gorman WA, Rudolph AJ. Examination of the anterior vascular capsule of the lens: II. Assessment of gestational age in infants small for gestational age. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus.1981 Mar 1;18(2):52-4.

49. Dandona L, Williams JD, Williams BC, Rao GN. Population-based assessment of childhood blindness in southern India. Archives of ophthalmology. 1998 Apr 1;116(4):545-6.

50. Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma Transactions of the American Ophthalmological Society. 1981;79:458.

51. Rezende RA, Uchoa UB, Uchoa R, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. Congenital corneal opacities in a cornea referral practice. Cornea. 2004 Aug 1;23(6):565-70.

52. Kale Y, Aksoy Ü. Konjenital glokoma eşlik eden natal diş: Olgu sunumu. Van Tıp Dergisi.;24(2):110-2.

53. Thau A, Lloyd M, Freedman S, Beck A, Grajewski A, Levin AV. New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. Current opinion in ophthalmology. 2018 Sep 1;29(5):385-94.

54. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT. The British infantile and childhood glaucoma (BIG) eye study. Investigative ophthalmology & visual science. 2007 Sep 1;48(9):4100-6.
55. Morgan KS, Black B, Ellis FD, Helveston EM. Treatment of congenital glaucoma. American journal of ophthalmology. 1981 Dec 1;92(6):799-803.
56. Çekiç Ş, Balcı MC, Devecioğlu E, Gökçay G, Gökçay G. Kırmızı yansıma testi ile katarakt saptanan bir süt çocuğu olgusu. Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi. 2014 Apr 1;57(2).
57. Rahi JS, Dezateux C. Congenital and infantile cataract in the United Kingdom: underlying or associated factors. Investigative ophthalmology & visual science. 2000 Jul 1;41(8):2108-14.
58. Rahi J, Gilbert C. Epidemiology of visual impairment in children.
59.Gilbert C, Foster AJBotWHO. Childhood blindness in the context of VISION 2020: the right to sight. 2001;79:227-32.
60. Kaushik S, Sachdev N, Pandav SS, Gupta A, Ram J. Bilateral acute angle closure glaucoma as a presentation of isolated microspherophakia in an adult: case report. BMC ophthalmology. 2006 Dec;6(1):29.
61. Ryan SJ. Retina (4th Ed). Philedelphia; Elsevier Mosby 2006:1-3.
62. Shastry BS, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy: further evidence for genetic heterogeneity. Am J Med Genet 1997;69:217-8.
63. Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol 1969;68:578-94.
64. Daufenbach DR, Ruttum MS, Pulido JS, Keech RV. Chorioretinal colobomas in a pediatric population1.Ophthalmology. 1998 Aug 1;105(8):1455-8.
65. TUNCER S. Retinoblastom. Klinik Gelişim. 2012;25:56-65.
66. Shields JA, Shields CL. Retinoblastoma. In: Shields JA, Shields CL, editors. Atlas of intraocular tumors. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2008. pp. 293- 365.
67. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd III NW. Presenting signs of retinoblastoma. The Journal of pediatrics. 1998 Mar 1;132(3):505-8.
68. Erol N, Topbaş S. Coats Hastalığında Kriyoterapi ve Lazer Fotokoagülasyon Tedavisinin Etkinliği. Journal of Retina-Vitreous. 2010 Mar 1;18(1):046-51.
69. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H, Cater J. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. American journal of ophthalmology. 2001 May 1;131(5):572-83.
70. Roseman RL. Gass JD. Solitary hypopigmented nevus of the retinal pigment epithelium in the macula. Arch Ophthalmol. 1992;110(10):1358-9.
71. Jones H. Hyaloid remnants in the eyes of premature babies. Br J Ophthalmol. 1963;47:39–44.
72. Smirniotopoulos JC, Bargallo N, Mafee MF. Differential diagnosis of leukokoria: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 1994;14:1059–79.
73. Suvarna JC, Hajela SA. Cherry-red spot. Journal of postgraduate medicine. 2008 Jan 1;54(1):54.
74. Zimmer-Galler IE, Robertson DM. Long-term observation of retinal lesions in tuberous sclerosis. Am J Ophthalmol. 1995;119(3):318-24.

75. Kliegman, Stanton, geme S, Schor. Nelson Textbook of Pediatrıcs2016.

76. Wang Y, Abu-Asab MS, Shen D, Zhuang Z, Chew EY, Chan CC. Upregulation of hypoxia-inducible factors and autophagy in von Hippel-Lindauassociated retinal hemangioblastoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252:1319-1327.

77. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. The Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.

78.Yağmur F, Asil H, Canpolat M, Per H, Coşkun A. Kısa mesafeli düşme ve sarsılmış bebek sendromu. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2010;30(2):766-71.

79. C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997;350(9070):12-14. doi:10.1016/S0140-6736(97)01107-0.

80. Heath P. Pathology of retinopathy of prematurity ,RLF . Am J Ophthalmol . 1953;35:1249

81. E. A. Palmer *et al.*, "Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group," *Ophthalmology*, vol. 98, no. 11, pp. 1628–1640, 1991, doi: 10.1016/S0161-6420(91)32074-8.

82.Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Results of the EarlyTreatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial: Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 2003;121:1684-96

83. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and courseof retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics. 2005;116:15-24

84..Bas AY, Koc E, Dilmen U, et al. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(10):1311-1314. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306286

85. Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. Am J Ophthalmol. 1977;84:636-40.

86. Fielder AR, Moseley MJ, Ng YK. The immature visual system and premature birth. Br Med Bull. 1988;44:1093-118.

87. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vaskularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:1217-28.

88. J. Chen and L. E. H. Smith, "Retinopathy of prematurity," Angiogenes. 2007 102, vol. 10, no. 2, pp. 133–140, Feb. 2007, doi: 10.1007/S10456-007-9066-0.

89. N. Ashton, B. Ward, and G. Serpell, "Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia," Br. J. Ophthalmol., vol. 38, no. 7, pp. 397–432, 1954, doi: 10.1136/BJO.38.7.397.

90. M. P. Gupta, R. V. P. Chan, R. Anzures, S. Ostmo, K. Jonas, and M. F. Chiang, "Practice Patterns in Retinopathy of Prematurity Treatment for Disease Milder Than Recommended by Guidelines," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 163, pp. 1–10, Mar. 2016, doi: 10.1016/J.AJO.2015.12.005.

91.J. A. Nagy, L. Benjamin, H. Zeng, A. M. Dvorak, and H. F. Dvorak, "Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis," *Angiogenesis*, vol. 11, no. 2, pp. 109–119, Jun. 2008, doi: 10.1007/S10456-008-9099-Z.

92. M. H. Beauchamp *et al.*, “Redox-dependent effects of nitric oxide on microvascular integrity in oxygen-induced retinopathy,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 37, no. 11, pp. 1885–1894, Dec. 2004, doi: 10.1016/J.Freeradbıomed.2004.09.008.

93. R. D. Guzy and P. T. Schumacker, “Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia,” *Exp. Physiol.*, vol. 91, no. 5,

94. Lukiw WJ, Ottlecz A, Lambrou G, et al. Coordinate activation of HIF-1 and NF-kappaB DNA binding and COX-2 and VEGF expression in retinal cells by hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4163-4170. doi:10.1167/iovs.02-0655.

95. M. E. Hartnett and J. S. Penn, “Mechanisms and management of retinopathy of prematurity,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 26, pp. 2515–2526, Dec. 2012, doi:10.1056/NEJMRA1208129.

96. Y. Chen *et al.*, “Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in two neonatal intensive care units in North and South China,” *Chin. Med. J. (Engl).*, vol. 128, no. 7, pp. 914–918, Apr. 2015, doi: 10.4103/0366-6999.154294.

97. Z. H. Wang, P. F. Gao, H. Bai, and Y. Y. Li, “Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity,” *Int. J. Ophthalmol.*, vol. 8, no. 6, pp. 1207–1210, Dec. 2015, doi: 10.3980/J.ISSN.2222-3959.2015.06.23.

98. P. Lundgren, A. Wilde, C. Löfqvist, L. E. H. Smith, A. L. Hard, and A. Hellström, “Weight at first detection of retinopathy of prematurity predicts disease severity,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol.

98, no. 11, pp. 1565–1569, Nov. 2014, doi: 10.1136/Bjophthalmol-2014-304905

99. J. S. Mora, C. Waite, C. E. Gilbert, B. Breidenstein, J. J. Sloper, and J. S. Mora, “A worldwide survey of retinopathy of prematurity screening,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 102, no. 1, pp. 9–13,

Jan. 2018, doi: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2017-310709.

100. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2013;17(3):229-234. doi:10.1016/j.jaapos.2012.12.155.

101. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. Surv Ophthalmol. 2017;62(3):257-276. doi:10.1016/j.survophthal.2016.12.004.

102. L. M. Askie, D. J. Henderson-Smart, L. Irwig, and J. M. Simpson, “Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants,” N. Engl. J. Med., vol. 349, no. 10, pp. 959–967,Sep. 2003, doi: 10.1056/NEJMOA023080

103. 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; 10:512-520.

104. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Growth Horm IGF Res 2004; 14:140-144.

105. Reddy MA, Patel HI, Karim SM, et al. Reduced utility of serum IGF-1 levels in predicting retinopathy of prematurity reflects maternal ethnicity. Br J Ophthalmol. 2016;100(4):501-504. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307234.

106. Ackerman B, Sherwonit E, Williams J. Reduced incidental light exposure: effect on the development of retinopathy of prematurity in low birth weight infants. Pediatrics. 1989 Jun;83(6):958

107. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light-ROP Cooperative Group. N Engl J Med 1998;338(22):1572–1576.

108. Higgins RD, Mandelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Arch Ophthamol 1998;116;601-5.

109. 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 1999; 104(3 Pt 1): 514-8.

110. 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(1):21-6.

111. Dani C, Rubaltelli FF. The effects of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2000 Aug;106(2 Pt 1):379; author reply 380.

112. C. J. Stutchfield, A. Jain, D. Odd, C. Williams, and R. Markham, "Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: A pilot prospective cohort study," *Eye*, vol. 31, no. 10, pp.1451–1455, Oct. 2017, doi: 10.1038/eye.2017.76.

113. Finer NN, Schindler RF, Grant G, Hill GB, Peters K. Effect of intramuscular vitamin E on frequency and severity of retrolental fibroplasia. A controlled trial. Lancet 1982; 1:1087-1091.

114. G. E. Quinn, "The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 123, no. 7, pp. 991–999, Jul. 2005, doi: 10.1001/ARCHOPHT.123.7.991.

115. M. F. Chiang *et al.*, "International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition," *Ophthalmology*, vol. 128, no. 10, pp. e51–e68, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.Ophtha.2021.05.031.

116.A. M. Suelves and J. P. Shulman, "Current screening and treatments in retinopathy of prematurity in the US," *Eye Brain*, vol. 8, pp. 37–43, May 2016, doi: 10.2147/EB.S94439.

117. R. Liegl, A. Hellström, and L. E. H. Smith, "Retinopathy of prematurity: the need for prevention," *Eye Brain*, vol. 8, pp. 91–102, May 2016, doi: 10.2147/EB.S99038.

118. "Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group*." [Online]. Available: https://jamanetwork.com/

119. Coats, David K., and Scott E. Olitsky. "Retinopathy of prematurity: Treatment and prognosis." *UpToDate, Waltham, MA* (2017).

120.G. Sanghi, M. R. Dogra, D. Katoch, and A. Gupta, "Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 155, no. 1, pp. 159-164.e2, 2013, doi: 10.1016/J.AJO.2012.07.012.

121. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Group Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med 2011;364:603-15.

122. Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. BMC

Ophthalmol 2015; 15:20.

123. R. L. Avery, “Bevacizumab (Avastin) for retinopathy of prematurity: wrong dose, wrong drug, or both?,” *J. AAPOS Off. Publ. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, vol. 16, no. 1, pp. 2–4, Feb. 2012, doi: 10.1016/J.Jaapos.2011.11.002.

124. A. Stahl *et al.*, “Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweightinfants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlledtrial,” *Lancet (London, England)*, vol. 394, no. 10208, pp. 1551–1559, Oct. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3.

125. R. K. Wong, S. Hubschman, And I. Tsui, “Reactivation Of Retinopathy Of Prematurity AfterRanibizumab Treatment,” *Retina*, Vol. 35, No. 4, Pp. 675–680, Apr. 2015, Doi: 10.1097/Iae.0000000000000578.

126. C. Y. Huang *et al.*, “Changes in systemic vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of aflibercept in infants with retinopathy of prematurity,” *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 256, no. 3, pp. 479–487, Mar. 2018, doi: 10.1007/s00417-017-3878-4

127. Repka MX, Tung B, Good WV, Capone A, Shapiro MJ. Outco- me of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). Arch Ophthalmol 2011;129:1175-79.

128. Ozsaygili C, Ozdek S, Ozmen MC, Atalay HT, Yalinbas Yeter D. Parameters affecting postoperative success of surgery for stage 4A/4B ROP. Br J Ophthalmol 2019;103:1624-32.

129. Ozsaygili C, Ozdek S, Ozmen MC, Atalay HT, Yeter DY. Pre- operative Anatomical Features associated with improved surgical outcomes for stage 5 retinopathy of prematurity. Retina 2021;41:718-25.

130. A. M. Maguire and M. T. Trese, “Lens-Sparing Vitreoretinal Surgery in Infants,” *Arch. Ophthalmol.*, vol. 110, no. 2, pp. 284–286, Feb. 1992, doi:10.1001/archopht. 1992. 01080140140042.

131.Sun M,Ma,Li F,Cheng K,Zhang M,Yang H,Nie W,Zhao B,Sensitivity and Specificity of Red Refkelex Test in Newborn Eye Screeening.J Pediatr.2016 DEC,179:192 196.e4.doi:10.1016/j.jpeds.2016.08.048.Epub 2016 Sep 15.PMID:27640356

132. Khan AO, Al-Mesfer S. Lack of efficacy of dilated screening for retinoblastoma. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. 2005 Jul 1;42(4):205.

133. Vinekar A, Govindaraj I, Jayadev C, Kumar AK, Sharma P, Mangalesh S, Simaldi L, Avadhani K, Shetty B, Bauer N. Universal ocular screening of 1021 term infants using wide-field digital imaging in a single public hospital in I ndia–a pilot study. Acta ophthalmologica. 2015 Aug;93(5):e372-6.

134. Ma Y, Deng G, Ma J, Liu J, Li S, Lu H. Universal ocular screening of 481 infants using wide-field digital imaging system. BMC ophthalmology. 2018 Dec;18(1):283.

135.Liu, D., Zheng, J., & Lu, Y. (2021). Fundus examination of 23,861 newborns by digital imaging in Ningbo. *Journal of Ophthalmology*, *2021*, 1-7.

136.Nelson, L. B., & Wagner, R. S. (1994). Pediatric cataract surgery. *International ophthalmology clinics*, *34*(2), 165-189.

137. Foster A, Gilbert C. Epidemiology of visual impairmet in children. In: Taylor D, ed. Pediatric Ophthalmology, 2nd ed. London: Blackwell Science. 1997: 3-12.

138.Wu, X., Long, E., Lin, H., & Liu, Y. (2016). Prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, *6*(1), 28564.

139.Sheeladevi, S., Lawrenson, J. G., Fielder, A. R., & Suttle, C. M. (2016). Global prevalence of childhood cataract: a systematic review. *Eye*, *30*(9), 1160-1169.

140.Haargaard, B., Wohlfahrt, J., Fledelius, H. C., Rosenberg, T., & Melbye, M. (2004). A nationwide Danish study of 1027 cases of congenital/infantile cataracts: etiological and clinical classifications. *Ophthalmology*, *111*(12), 2292-2298.

141.Tiryaki Demir, S., Karapapak, M., Uslu, H. S., Bulbul, A., Guven, D., Dirim, A. B., ... & Olgun, A. (2019). Retinopathy screening results of late-preterm infants born at 32–35 weeks of gestational age. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *257*, 1325-1329.

142.Shirley, K., O'Neill, M., Gamble, R., Ramsey, A. ve McLoone, E. (2018). Torpedo makülopati: Pediatrik popülasyonda hastalık spektrumu ve ilişkili koroid neovaskülarizasyonu. *Göz* , *32* (8), 1315-1320.

143. Celik, G., Gunay, M., Vural, A., Kizilay, O., Demirkol, Y. K., & Erol, M. K. (2022). Clinical evaluation of torpedo maculopathy in an infant population with additional genetic testing for NEXMIF mutation. *Eye*, *36*(8), 1639-1644.

144.Jurjevic, D., Böni, C., Barthelmes, D., Fasler, K., Becker, M., Michels, S., ... & Frank, K. (2017). Torpedo maculopathy associated with choroidal neovascularization. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, *234*(04), 508-514.

145. Akman I, Demirel U, Yenice O, Ilerisoy H, Kozakoglu H, Ozek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. Eur J Ophthalmol 2010; 20: 931-937.

146. Beden U, Demir S, Aygün C, et al. Screening for retinopzthy of prematurity (ROP) in the middle Black Sea region of Turkey. Turk J Pediatr 2012;54:223–9.

147. Sarikabadayi YU, Aydemir O, Ozen ZT, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. Ophthalmic Epidemiol 2011; 18: 269-274.

148. Akçakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, Sadigov F, Aybar A, Aydin N, et al. 2012, Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. ve 21323244, 49(1):21–5. doi: 10.3928/01913913-20110208-01 PMID:.

149. Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkılıç K, Çetin N. Prematüre retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. Erciyes Tıp Dergisi 2005;27(3):104-109.

150. Kavuncuoğlu, S., Karaçorlu. M., Arıdaşır, Ö., Arası, C., Yılmaz, Ç., Arslan, G., Palabıyık, M., Öztürk, H., (2002). Riskli prematürelerde retinopati taraması ve sonuçları. Türk Pediatri Arşivi ; 37:10-14.

151. Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SU, Ceylan OM, Altınsoy HI, Kılıç S, et al. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. Turk J Pediatr. 2013; 55 (5):467–74. PMID: 24382525

152. Mutlu FM, Altinsoy HI, Mumcuoglu T, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2008;45:291-8.

153. Uğurbas SC, Gülcan H, Canan H, Ankaralı H, Törer B, Akova YA. Comparison of UK and US screening criteria for detection of retinopathy of prematurity in a developing nation. J AAPOS. 2010;14:506-10.

154. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. Bas AY, Koc E, Dilmen U, ROP Neonatal Study Group. Br J Ophthalmol. DOI: 10.11.36/bjophthalmol-2014-306286.

155.Lee, B. J., Kim, J. H., Heo, H., & Yu, Y. S. (2012). Delayed onset atypical vitreoretinal traction band formation after an intravitreal injection of bevacizumab in stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye*, *26*(7), 903-910.

156. Mintz-Hittner, H. A., Geloneck, M. M., & Chuang, A. Z. (2016). Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology*, *123*(9), 1845-1855.

157. Ittiara, S., Blair, M. P., Shapiro, M. J., & Lichtenstein, S. J. (2013). Exudative retinopathy and detachment: a late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, *17*(3), 323-325.

158. Thompson, T. Z., Jones, J. L., Pittman, R., Stinnett, S. S., Younge, N. E., Cotten, M., ... & Prakalapakorn, S. G. (2023). The effect of sex on retinopathy of prematurity severity among premature mixed-sex multiple gestation infants. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*.

159.Hundscheid, T. M., Gulden, S., Almutairi, M. F., Bartoš, F., Cavallaro, G., & Villamor, E. (2023). Sex differences in the risk of retinopathy of prematurity: A systematic review, frequentist and Bayesian meta-analysis, and meta-regression. *World Journal of Pediatrics*, 1-13.

160. Hoyek, S., Peacker, B. L., Acaba-Berrocal, L. A., Al-Khersan, H., Zhao, Y., Hartnett, M. E., ... & Patel, N. A. (2022). The male to female ratio in treatment-warranted retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA ophthalmology*.