SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İSTANBUL BATISINDA BULUNAN PREMATÜRE RETİNOPATİ TANI VE TEDAVİ MERKEZİNDEKİ 2023 YILI TARAMA SONUÇLARIMIZ

Dr. Muhammet Ali Şanlıtürk

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İSTANBUL BATISINDA BULUNAN PREMATÜRE RETİNOPATİ TANI VE TEDAVİ MERKEZİNDEKİ 2023 YILI TARAMA SONUÇLARIMIZ

Dr. Muhammet Ali Şanlıtürk

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sadık Etka Bayramoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER iii
TEŞEKKÜR v
ÖZET vii
ABSTRACT viii
SİMGELER VE KISALTMALAR x
ŞEKİLLER DİZİNİ xii
TABLOLAR DİZİNİ xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1.Tarihçe 3
2.2.Epidemiyoloji 4
2.3.Patogenez 6
2.3.1.Patogenezde Etkili Mediatörler 10
2.4. Risk Faktörleri 12
2.4.1.DoğumHaftası (DH) ve Doğum Ağırlığı (DA) 12
2.4.2. Oksijen 13
2.4.3. İntraventriküler Kanama (İVK) 14
2.4.4. Transfüzyon 14
2.4.5.Respiratuar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavisi 15
2.4.6. Steroid 15
2.4.7. Vitaminler 15
2.4.8. Genetik 15
2.4.9. Diğer Faktörler 16
2.5.Sınıflandırma 16
2.5.1. Yerleşim Durumu (Zon) 17
2.5.2. Yayılım derecesi 18
2.5.3. Evreleme 18
2.5.4. Plus ve Preplus Hastalık 20
2.5.5.Agresif ROP (A-ROP) 22
2.6. Klinik Seyir 23
2.7. Tanı ve Tarama 24

2.8. Ayırıcı Tanı 26
2.9. Tedavi 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35
3.1.İstatistiksel Analiz 37
4. BULGULAR 39
4.1. ROP Gelişen Bebeklerde Lateraliteye Göre Sınıflandırma 44
4.1.1.Tek taraflı ROP gelişen bebekler 44
4.1.2.Çift taraflı ROP gelişen bebekler 45
4.2.Tedavi Gerektiren Bebeklerde YYBÜ Türüne Göre Sınıflandırma 47
4.2.1.Tedavi Gerektiren bebeklerde Grup 1 YYBÜ'de kalanlar 47
4.2.2.Tedavi Gerektiren bebeklerde Grup 2 YYBÜ'de kalanlar 48
4.3 Prematürite Seviyesine Göre ROP Sıklığının Değerlendirilmesi 51
4.3.1. İleri Derece Preterm Bebekler (<28.postmenstrüel hafta) 52
4.3.2. Erken Preterm Bebekler (≥ 28 Hafta ile <32 Hafta arasında) 62
4.3.3. Orta Preterm Bebekler 68
4.3.3.1. 32.Gestasyonel Haftada Doğan Bebekler (≥32 hafta ile <33 hafta arası) 74
4.3.3.2. 33.Gestasyonel Haftada Doğan Bebekler (≥33 hafta ile <34 hafta arası) 75
4.3.4. Geç Preterm Bebekler 77
4.3.4.1. 34.Gestasyonel Haftada Doğan Bebekler (≥34 hafta ile <35 hafta arası) 83
4.3.4.2. 35.Gestasyonel Haftada Doğan Bebekler (≥35 hafta ile <36 hafta arası) 85
4.3.4.3. 36. Gestasyonel Haftada Doğan Bebekler (≥36 hafta ile <37 hafta arası) 87
5. TARTIŞMA 93
6. SONUÇLAR 105
KAYNAKÇA 109
EKLER 121
EK-1. Etik Kurul Onay Formu 121

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yol haritasını belirleyen değerli bilgilerini benimle paylaşan, çalışmamın her anında bana destek olan, tez danışmanım Doç. Dr. Sadık Etka Bayramoğlu'na;

Eğitimimize verdiği önemle kariyerime rehberlik eden, akademik destekleriyle beni bir adım öne taşıyan, deneyimleri ışığında yetiştiğimiz için çok şanslı olduğum kıymetli hocam Doç. Dr. Nihat Sayın'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik ve cerrahi tecrübelerinden çokça faydalandığım, hasta yaklaşımı ve şahsiyetini her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. İbrahim Koçak'a;

Özgün fikirleri ve bilimsel çalışmalardaki farklı bakış açısıyla bana ilham kaynağı olan Doç. Dr. Kürşat Atalay'a;

Asistanlık sürecinde bilgi birikimlerinden yararlandığım ve her birinin ayrı bir yeri olan Op. Dr. Mediha Dilek Özer, Op. Dr. Mehmet Erdoğan, Op. Dr. Sibel Zırtıloğlu, Op. Dr. Duygu Tüzün Sayın, Op. Dr. Fatma Esin Özdemir, Op. Dr. Funda Şerefhan, Op. Dr. Zeliha Karademir, Op. Dr. Zeynep Yılmazabdurrahmanoğlu, Op. Dr. Gülhumar Artış Op. Dr. Ece Yalçındağ, Op. Dr. Mine Turkay Ateşoğlu, Op. Dr. Saliha Eda Sönmezay, Op. Dr. Şeyma Tokay Tay'a;

Prematüre retinopati polikliniğinde çalışan ve çalışmış tıbbi sekreter ve hemşireler ve tez çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Nuray Gamze İstanbullu'ya;

Asistanlık yolunu beraber yürüdüğümüz, birlikte keyifle çalışıp güzel anılar biriktirdiğim kıymetli asistan arkadaşlarıma; ekip ruhuyla beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma;

Büyük fedakarlıklar ile eğitim hayatımı destekleyen, bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim annem Semra Şanlıtürk, babam Kâmil Şanlıtürk ve abilerim Faruk Şanlıtürk ve Enes Şanlıtürk'e;

Her daim yanımda olan, hayatımı anlamlı kılan, yol arkadaşım, çok kıymetli eşim Melike Nur Şanlıtürk'e,

En güzel motivasyon kaynağım, hayatımın en güzel en anlamlı varlığı oğlum Ömer Arif Şanlıtürk'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhammet Ali Şanlıtürk

İSTANBUL-2025

ÖZET

İSTANBUL BATISINDA BULUNAN PREMATÜRE RETİNOPATİ TANI VE TEDAVİ MERKEZİNDEKİ 2023 YILI TARAMA SONUÇLARIMIZ

Amaç: Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Prematüre Retinopatisi (ROP) polikliniğinde Ocak 2023- Aralık 2023 tarihleri arasında taraması yapılan bebeklerin sonuçlarını değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Prematüre Retinopatisi tarama amacıyla 2023 yılında 37. postmenstürel haftadan önce doğmuş bebeklerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yenidoğan yoğun bakım üniteleri (YYBÜ) eğitim kliniği olan ve eğitim kliniği olmayan olmak üzere iki ayrı grupta incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 1129 bebek dahil edildi. Çalışmaya katılan bebeklerin 318'inde (%28,1) ROP hastalığı gelişirken 811 bebekte (%71,8) ROP gelişmemiştir. ROP saptanan 318 bebeğin 32'sinde (%10,06) tek gözde ROP saptanırken, 286 bebekte (%89,93) her iki gözde ROP saptanmıştır. Tüm bebeklerin 1056'sında (%93,5) tedavi gerektiren ROP saptanmazken 73 bebekte (%6,5) tedavi gerektiren ROP (TG-ROP) saptanmıştır. Bunların 52'sinde (%4,6) Tip 1 ROP, 11'inde (%1,0) A-ROP, 7'sinde (%0,6) hibrid ROP ve 3'ünde (%0,3) Evre 4 ve üzeri ROP tespit edilmiştir. Bebeklerin ortalama doğum haftası 33,5 ± 2,8 (32,2-35,6) ve ortalama doğum ağırlığı 2120,72 ± 642,98 (1710-2520) olarak bulundu. TG-ROP saptanan bebeklerden eğitim kliniği olan YYBÜ'de yatan bebeklerin doğum haftası ve doğum ağırlığı, eğitim kliniği olmayan YYBÜ'de yatan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanırken, en şiddetli ROP gelişme günü istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

Sonuç: Büyük bebeklerde TG-ROP gelişiminin yoğun bakım şartları ile ilişkili olduğu ve ROP epidemisine yol açtığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamız, tanı ve tedavi merkezinin tarama yaptığı bölgede 2023 yılı içerisinde üçüncü ROP epidemisinin devam ettiğini ve eğitim kliniği olmayan YYBÜ şartlarında iyileştirme yapılması gerektiğini düşündüren sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, ROP epidemisi, Yenidoğan yoğun bakım

ABSTRACT

OUR 2023 SCREENING RESULTS AT THE PREMATURE RETINOPATHY DIAGNOSIS AND TREATMENT CENTER IN THE WEST OF ISTANBUL

Aim: The aim of this study was to evaluate the results of babies screened for Retinopathy of Prematurity (ROP) in the Ophthalmology ROP Clinic of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between January 2023 and December 2023.

Materials and Methods: For ROP screening purposes, the medical records of infants born before the 37th postmenstrual week in 2023 were retrospectively reviewed. The infants were examined in two separate groups: those admitted to neonatal intensive care units (NICUs) affiliated with a training clinic and those admitted to NICUs without a training clinic.

Results: A total of 1129 infants were included in the study. Among these, 318 (28.1%) developed ROP, while 811 (71.8%) did not. Among the 318 infants diagnosed with ROP, 32 (10.06%) had unilateral ROP, whereas 286 (89.93%) had bilateral ROP. Of all the infants, 1056 (93.5%) did not require treatment, while 73 (6.5%) were diagnosed with treatment-requiring ROP (TR-ROP). Among these, 52 (4.6%) had Type 1 ROP, 11 (1.0%) had Aggressive ROP (A-ROP), 7 (0.6%) had hybrid ROP, and 3 (0.3%) had Stage 4 or higher ROP. The mean gestational age of the infants was 33.5 ± 2.8 weeks (32.2-35.6), and the mean birth weight was 2120.72 ± 642.98 g (1710-2520 g). Among the infants diagnosed with TR-ROP, those admitted to NICUs with a training clinic had significantly lower gestational age and birth weight compared to those admitted to NICUs without a training clinic. However, the day of the most severe ROP development was significantly later in the NICUs with a training clinic.

Conclusion: Previous studies have demonstrated that TR-ROP development in larger infants is associated with intensive care conditions and contributes to ROP epidemics. Our study indicates that the third ROP epidemic continued in the region

screened by the diagnosis and treatment center in 2023 and suggests the need for improvements in NICUs without a training clinic.

Keywords: Retinopathy of prematurity, ROP epidemic, Neonatal intensive care

SİMGELER VE KISALTMALAR

APROP : Agresif Posterior ROP

A-ROP : Agresif ROP

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

CRYO-ROP : Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity

D : Diyoptri

DA : Doğum Ağırlığı

DH : Doğum Haftası

EPO : Eritropoetin

ETROP : Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

FEVR : Familyal Eksudatif Vitreoretinopati

HIF-1α : Hipoksi İle İndüklenen Faktör-1 Alfa

ICROP : International Classification of Retinopathy of Prematurity

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IL : İnterlökin

İVK : İntraventriküler Kanama

LFK : Lazer Fotokoagülasyon

NLK : Nazolakrimal Kanal

NO : Nitrik oksit

NOS : Nitrikoksit Sentaz

OIR : Oksijen İndükte Retinopati

PHPV : Persistan Hiperplastik Primer Vitreus

RAINBOW : Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurity With Retinopathy of Prematurity

RDS : Respiratuar Distres Sendromu

ROP : Prematüre Retinopatisi

SpO2 : Oksijen Satürasyonu

TGF-β : Transforming Growth Factor Beta

TNF : Tümör Nekrozis Faktörü

TG-ROP : Tedavi Gerektiren ROP

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEGFR : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

YYBÜ : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Zon bölgelerinin şematik çizimi 18

Şekil 2. İnferiorda Evre 1 ROP 18

Şekil 3. Evre 2 ROP ve popcorn lezyonlar..... 19

Şekil 4. Evre 3 ROP 19

Şekil 5. Plus Hastalık 21

Şekil 6. Preplus Hastalık 21

Şekil 7. Agresif ROP..... 22

Şekil 8. Bebeklerde ROP İnsidansı ve Evre Dağılımının Gösterimi..... 39

Şekil 9. Bebeklerin Doğduğu ve YYBÜ Hastane Türü Dağılımı 41

Şekil 10. TG-ROP oranlarının Prematüre Gruplarında Dağılımı..... 51

Şekil 11. Taranan Bebeklerin Prematürite Gruplarına Göre Dağılımları..... 51

Şekil 12. Taranan bebeklerin doğum haftalarına göre dağılımı 52

Şekil 13. Prematüre Gruplarında Bebeklerin Takipten Çıkma Oranları 53

Şekil 14. Prematüre Gruplarında 60. Haftaya Kadar Retinal Vasküler Matürasyon Tamamlanma Oranı..... 78

Şekil 15. Doğum Haftasına Göre ROP İnsidansları..... 88

Şekil 16. Prematüre Gruplarında ROP Evrelerinin Dağılımı..... 89

Şekil 17. Prematürite Sınıflandırmasında YYBÜ Grubuna Göre ROP Sıklığı 90

Şekil 18. Prematürite Sınıflandırmasında YYBÜ Grubuna Göre TG-ROP Oranı..... 90

Şekil 19. Prematüre gruplarında postnatal en şiddetli ROP gelişme günü..... 92

Şekil 20. Prematüre gruplarında en şiddetli ROP gelişme haftası 92

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gebelik Yaşına Göre İlk ROP Muayenesi Zamanlaması(8) 24

Tablo 2. Bebeklerin doğduğu hastane ve YYBÜ türüne göre karşılaştırılması 42

Tablo 3. Tek Taraflı ve Çift Taraflı ROP Gelişen Bebeklerin Karşılaştırılması 47

Tablo 4. TG-ROP saptanan bebeklerin YYBÜ türüne göre karşılaştırılması 50

Tablo 5. İleri derece Preterm Bebeklerde YYBÜ türüne göre karşılaştırma . 55

Tablo 6. İleri Derece Preterm Bebeklerde YYBÜ Türüne Göre Oransal Karşılaştırma 59

Tablo 7. Erken Preterm Bebeklerin YYBÜ türüne göre karşılaştırılması 64

Tablo 8. Erken Preterm Bebeklerde YYBÜ Türüne Göre Oransal Karşılaştırma 68

Tablo 9. Orta Preterm Bebeklerin YYBÜ türüne göre karşılaştırılması 70

Tablo 10. Orta Preterm Bebeklerde YYBÜ Türüne Göre Oransal Karşılaştırma 73

Tablo 11. Geç preterm bebeklerin YYBÜ türüne göre karşılaştırılması..... 80

Tablo 12. Geç Preterm Bebeklerde YYBÜ Türüne Göre Oransal Karşılaştırma 83

Tablo 13. Baş ve ark yaptığı çalışmada ROP sıklığı ve TG-ROP oranları 91

Tablo 14. Bizim çalışmamızda YYBÜ gruplarında ROP sıklığı ve TG-ROP oranları 91

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre Retinopatisi (ROP), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen düşük doğum haftası ve düşük doğum ağrılığı ile ilişkili retinanın anormal vaskülarizasyonu ile karakterize bir hastalıktır.

İlk kez 1950'li yıllarda prematüre bebeklerin gelişmekte olan yenidoğan yoğun bakım hizmetleri sayesinde yaşatılabilir olması ile birlikte hastalık retrolental fibroplazi olarak tarif edilmiştir(1). ROP hastalığı gelişmesindeki ana patogenez, doğum eylemiyle birlikte bebeğin kan parsiyel oksijen basıncında ve oksijen satürasyonunda artış olması, başlangıçta retinal hiperoksi ve hiperoksiyi müteakip retinal vaskülarizasyonda inhibisyon ve sonrasında anormal retinal vazoproliferasyon gelişmesidir. Yaklaşık 80 yıllık tarihsel süreçte hastalığın adı artık prematüre retinopatisi (ROP) olmuştur(2).

ROP hastalığının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılır olması ile birlikte tarihsel süreçte birinci, ikinci ROP epidemisi yaşanmıştır. 2000'li yıllardan günümüze gelişmekte olan ülkelerde ise üçüncü ROP epidemisi yaşanmaktadır(3).

Amerikan Oftalmoloji Akademisi ve Amerikan Pediatri Akademisinin 2013 ve 2018 kılavuzlarına göre 1500 gr veya 30. doğum haftasından (DH) önce doğmuş bebekler veya 30. DH'den sonra 1500-2000 gr arası doğmuş klinik problemi olan kardiyopulmoner destek tedavisi almış olan bebeklerin taranması önerilmektedir(4, 5). Türkiye'de ulusal neonataloji ve oftalmoloji dernekleri birlikteliği ile Baş ve arkadaşlarının(6) yapmış olduğu çalışma sonrasında 2018 yılı içerisinde yayınlanan kılavuzda 32. DH'den veya 1500 gr'dan küçük doğmuş bebekler ile 32.DH ve 1500 gr'dan büyük doğmuş olsalar bile takip eden klinisyenin riskli gördüğü bebeklerin taranması önerilmiştir(7). Takip eden yıllarda orta ve geç preterm doğmuş bebeklerde de tedavi gerektiren ROP hastalığı gelişmiş olması ve medikolegal sorunların izlenmiş olması sebebi ile 2021 yılında ulusal tarama kriterleri 34 DH ve veya 1700 gr'dan küçük doğan bebekler ile 34 DH ve 1700 gr'dan büyük doğmuş olsa bile takip eden pediatri hekiminin riskli gördüğü bebeklerin taranması önerilmiştir(8).

Prospektif kohort çalışmalarına genellikle üniversite hastanesi, sağlık bilimleri üniversitesine bağlı eğitim ve araştırma hastaneleri veya yeterli teknik olanakların ve yenidoğan uzman hekiminin olduğu özel hastaneler veri sağlamaktadır. Şartları gelişmekte olan yenidoğan yoğun bakım üniteleri (YYBÜ) prospektif kohort çalışmalarına veri sağlamadıkları için gerçek yaşam verileri ile prospektif kohort çalışmalarının verileri birbiri ile tam olarak uyuşmamaktadır. Bu sebeple 2023 yılı içerisinde referans merkezimize başvuran bebeklerin temel demografik verilerini, ROP saptanma sıklığını, tedavi gerektiren ROP saptanma sıklığını ve sekel bıraktıran Evre 4-5 ROP gelişme sıklığını doğum haftası ve kilolarına göre ve yenidoğan yoğum bakım türlerine göre sınıflayarak tanımlayıcı veriler elde etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Prematüre retinopatisi (ROP), ilk kez 1942 yılında prematüre bebeklerde lens arkasında beyaz-gri bir kitlenin Theodore Terry tarafından fark edilmesiyle tanımlanmıştır. Terry, lens arkasındaki kitlenin embriyonik hyaloid sistemin fibroblastik bir proliferasyonu olduğunu düşünerek hastalığı "retrolental fibroplazi" olarak tanımlamıştır(9).İlerleyen dönemde ise Owens doğum esnasında hyaloid sistemin normal olduğunu, beyaz görünümlü kitlenin ise postnatal dönemde meydana geldiğini açıklamıştır(10).

1940'lı ve 1950'li yıllarda, Amerika'da prematüre bebeklerde birinci ROP epidemisi yaşanmış ve yaklaşık 7000 bebekte körlük meydana gelmiştir(11). Bu dönemde, prematüre bebeklerde izlenen epidemik körlüğün sebebi olarak hipoksi, sepsis, anemi, elektrolit bozukluğu ve hormon eksikliği gibi birçok faktör sorumlu tutulmuştur. Ancak, 1951-1956 yıllarında yapılan çalışmalar, bu körlüğün esas sebebinin kontrolsüz oksijen tedavisi olduğunu ortaya koymuştur. Campbell, yüksek oksijen tedavisinin prematüre bebeklerin vaskülarizasyonu tamamlanmamış retinasına zarar vererek neovaskülarizasyona ve sonuçta görme kaybına yol açtığını göstermiştir(12). Bu buluşun ardından, 1960'lı yıllarda oksijen tedavisine yönelik kısıtlamalar getirilmiş ve ROP insidansında önemli bir azalma sağlanmıştır. Ancak, bu kısıtlamalar prematüre bebeklerde atelektazi, respiratuar distres sendromu (RDS), serebral palsi gibi nedenlerle morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmuştur(13).

1970'li yıllara gelindiğinde, prematüre bebeklerin yaşam şansını artıran yeni yoğun bakım tekniklerinin gelişmesi ve daha küçük doğum ağırlığına sahip bebeklerin hayatta kalması, ikinci ROP epidemisine yol açmıştır(14).Bu senelerde umblikal arter kateterizasyonuyla arteriyel oksijenizasyon monitörize edilmeye başlandı. Böylece oksijen tedavisinin daha kontrollü bir şekilde uygulanması sağlansa da ROP vakalarında azalma görülmemiştir. Bu durum, ROP etiyolojisinde düşük doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı gibi diğer faktörlerin de önemli rol

oynadığını göstermiştir(15). Aynı dönemde, retrolental fibroplazi terimi yerini daha kapsamlı bir hastalık sürecini tanımlayan ROP terimine bırakmıştır(2).

Üçüncü ROP epidemisi ise 2000'li yıllarda Latin Amerika, Doğu Avrupa, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Asya gibi gelişmekte olan bölgelerde yaşanmaya başlanmıştır(3). Bu bölgelerde, prenatal bakımın yetersizliği nedeniyle prematüre doğum oranlarında artış olmuş ve yoğun bakım koşullarının düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılmasına olanak tanımasına rağmen, morbidite oranlarını azaltmada yetersiz kalınmıştır. Bu durum, gelişmekte olan ülkelerde ROP'un yaygın bir problem olmaya devam ettiğini göstermektedir(16).

2.2.Epidemiyoloji

ROP'un yol açtığı çocukluk çağı körlüğünün önüne geçmek için, bu hastalığın epidemiyolojisini anlayarak uygun tedavi stratejileri geliştirmek büyük önem taşır. Çalışmaların türleri (çok merkezli veya tek merkezli), kullanılan kriterler (retinopati evreleri) ve gestasyon yaşlarındaki farklılıklar nedeniyle ROP insidanslarını karşılaştırmak oldukça zordur. ROP insidansındaki eğilim ülkeler arasında, çalışma dönemleri arasında ve incelenen popülasyonlar arasında değişebilmektedir. Terry'nin 1942'de ilk kez tanımladığı ROP, başlangıçta nadir bir patoloji olarak düşünülse de on yıl içinde dünya genelinde çocuklarda kalıcı görme kaybına yol açan önemli bir sorun olduğu anlaşılmıştır (17).

1950 ve 1960'larda ROP'un yalnızca çok ileri evrelerine tanı konulabilirken, 1970'lerde indirekt oftalmoskopinin kullanıma girmesiyle hastalığın daha hafif formları da tespit edilmeye başlanmıştır. Bu nedenle, 1970 öncesi yapılan çalışmaların insidansı ile 1970 sonrası yapılan çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak güçtür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1972'de yayımlanan bir çalışmada 7 yaş altı yasal körlük gelişen çocuklar incelenmiş. Bu araştırmada, öncelikle çocuk körlüklerinin %50'sinin etiyolojisinin ROP olduğu belirlenmişken, oksijen tedavisindeki kısıtlamaların ardından bu oranın %4'e kadar düştüğü gözlemlenmiştir(18).

Flynn tarafından 1983'te yayımlanan ve doğum ağırlığı 600-1500 gram arasında olan 639 bebekle gerçekleştirilen çalışmada, 1000 gramın altındaki

bebeklerde ROP gelişiminde en büyük etkenin düşük doğum ağırlığı olduğu tespit edildi(19).

Campbell ve arkadaşları ise 1970'te yaptıkları çalışmada 2484 hastanın 72'sinde akut ROP geliştiğini ve bunlardan 60'ının doğum ağırlığının 1500g altında olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada 1001-1500 gram arasında olan bebeklerde akut ROP insidansı %10,1 iken 1000 gramın altında doğan bebeklerde bu oranın %28 olup diğer gruba göre oldukça fazla olduğu görülmüş(15).

1986-1987 yılları arasında 23 yenidoğan yoğun bakım ünitesinin katılımıyla gerçekleştirilen çok merkezli randomize bir çalışma olan Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP), ROP'un klinik seyri ve insidansı hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu çalışmada, doğum ağırlığı 1251 gramın altında olan 4099 yenidoğan, doğumdan 4-6 hafta sonra muayene edilmiştir. Sonuçlar, dahil edilmiş bebeklerin %65,8'inde herhangi bir evrede ROP tespit edildiğini ve ROP tanısı konulan bebeklerin %81,5'inin çok düşük doğum ağırlıklı (<1000 gram) olduğunu göstermiştir(20).

2000-2002 yılları arasında 6998 yenidoğan üzerinde yapılan Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) çalışması, doğum ağırlığı 750 gramın altında olan bebeklerin %92,7'sinde, 750-999 gram arasında olanların %75,8'inde ve 1000-1250 gram arasında olanların %43,7'sinde ROP geliştiğini bildirmiştir(21).

CRYO-ROP ve ETROP çalışmalarında ROP insidansı benzer bulunmuş olup, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça ROP sıklığının arttığı gözlemlenmiştir(22).

Ülkemizde de ROP insidansıyla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Özbek ve arkadaşlarının 2011 yılında bildirdiği çalışmada, 2005-2006 yılları arasında 179 prematüre bebeğin 65'inde (%36,3) farklı evrelerde ROP tespit edilmiştir(23).Akman ve arkadaşları 37. gestasyonel haftanın altında doğmuş 801 bebeği ROP gelişimi açısından taramışlar ve 32 haftanın altındaki 348 bebeğin 176'sında (%50,9) ROP saptamış ve bunların 41 (%11,8)'ini tedavi etmişlerdir. 32-34 gestasyon haftası arasında doğan 335 bebeğin 83 (%25)'ünde ROP görülmüş ve bunların ise 11 (%3,1)'i tedavi edilmiştir. 34 haftanın üzerinde doğan 98 bebekten 9 (%9,1)'unda ROP saptanmış ama tedavi ihtiyacı olamamıştır(24). Ülkemizde 34 hafta ve 1850 gr altı doğan bebeklerin taranmasını önermişlerdir.

Ülkemizde yapılan 2011 ile 2013 yılları arasında, 49 yenidoğan yoğun bakım ünitesinin (YYBÜ) veri sunduğu merkezli prospektif çalışmada, ≤ 32 hafta doğmuş 11 803 bebek, >32 hafta doğmuş 3942 bebeğin sonucu analiz edilmiş ve %30 bebekte ROP geliştiği ve %5 bebekte şiddetli ROP (tedavi gerektiren ROP) hastalığı geliştiği bildirilmiştir(25).

2016-2017 yılları arasında gerçekleştirilen prospektif kohort çok merkezli TR-ROP çalışmasında, doğum haftası 32 hafta ve altında olan veya doğum ağırlığı 1500 gramdan daha az olan bebekler ile 32 hafta üzerinde doğup doğum kilosu 1500 gramdan daha fazla olan ve ek sistemik risk faktörleri taşıyan 6115 bebek ROP açısından incelenmiştir. Çalışmada, bebeklerin %27'sinde herhangi bir evrede ROP saptanırken, %6,7'sinde tedavi gerektiren ROP tespit edilmiştir. Düşük doğum ağırlığı, erken doğum haftası, oksijen tedavisinin süresi, sepsis varlığı ve kan transfüzyonu gibi faktörlerin, 1500 gram ve altında doğan bebeklerde ileri evre ROP gelişme riskini artırdığı görülmüştür. ROP gelişip tedavi gerektiren 414 bebeğin %95,4'ünün doğum ağırlığının 1500 gramın altında olduğu tespit edilmiştir(6).

Ülkemizde ROP epidemiyolojisi üzerine birçok araştırma yapılmış ve bu çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Ortak bulgulara bakıldığında, gelişmiş ülkelere kıyasla Türkiye'de doğum kilosu ve doğum haftası daha büyük olan bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP vakalarının daha sık görüldüğü anlaşılmaktadır. ROP, gelişmiş ülkelerde daha çok düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde ortaya çıkarken, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde daha matür bebeklerde de ROP'a bağlı görme kayıplarının yaşandığı gözlemlenmektedir.

2.3.Patogenez

Retina, gebeliğin ilk dört ayında avasküler bir yapıda olup, bu dönemde metabolik ihtiyaçları koroidden difüzyon yoluyla karşılanır. Vaskülarizasyon, gebeliğin 16. haftasında optik diskten başlayarak retinanın nazal kısmında 32. haftada, temporalde ise 40. haftada ora serrataya ulaşarak tamamlanır(26). Prematüre doğumlarda, retinal vaskülarizasyon tamamlanmadığı için retinanın periferinde avasküler zonlar görülür. Retinal vasküler gelişim, vaskülogenez ve anjiogenez olmak üzere iki aşamada gerçekleşir.

Vaskülogenez

Vaskülogenez, primitif endotel hücrelerinden yeni kapiller oluşumu olarak tanımlanır ve gebeliğin 15-21. haftaları arasında gerçekleşir. Bu süreçte, hyaloid arterin tunika adventisyasından köken alan mezenşimal iğsi hücreler retinaya göç eder ve bu hücreler zamanla lümen formasyonu oluşturarak retinal damarları oluşturur. Vaskülogenez süreci, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökinler(IL) gibi sitokinlerin etkisi altında gerçekleşir ve oksijen düzeyinden bağımsızdır(27).

Anjiogenez

Anjiogenez, mevcut venüllerdeki endotel hücrelerinin aktivasyonu ile yeni kapiller oluşumunu içerir ve gebeliğin 18-40. haftaları arasında devam eder(27). Bu süreç, intrauterin fizyolojik hipoksi ve çeşitli anjiyojenik faktörlerin (VEGF, anjiopoetin, vb.) etkisi altında gerçekleşir(28). Anjiogenez, normal retinal gelişim için gerekli olan fizyolojik hipoksi ortamı ve VEGF salınımını düzenleyen İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) gibi faktörlerin dengeli bir şekilde etkileşimini gerektirir. Ancak, prematüre doğumla birlikte bu denge bozulur.

Fetüs, anne karnında parsiyel oksijen basıncı 30 mm Hg ile gelişimini sürdürmektedir. Normal oda şartlarında ise parsiyel oksijen basıncı 60-100 mmHg'dır. Prematüre doğumla birlikte, anne ile fetüs arasındaki dolaşımsal plasental bağın kopması ve bebeğin oda şartlarına geçişi, fetüste rölatif hiperoksiye neden olur.

Prematüre bebeklerde nöral kan akımının otoregülasyonu gelişmemiştir. Bu nedenle, hiperoksik koşullar oluştuğunda, koroid vasküler yapılarda vazoobliterasyon meydana gelmez ve bu durum, retinaya toksik seviyelerde oksijen ulaşmasına neden olur. Fizyolojik hipoksiye uyum sağlamış olan ve yeterli düzeyde antioksidan savunması bulunmayan prematüre yenidoğanlar, yüksek oksijen ve serbest oksijen radikallerine karşı daha duyarlıdırlar(29).

Prematüre bebeklerdeki E vitamini düzeyleri, erişkinlerdeki seviyelerin oldukça altındadır ve bu durum serbest oksijen radikallerinin endotel hücre membranındaki lipidleri hedef almasına, sonuç olarak da endotel hücrelerinde apoptozise yol açmasına neden olur(30).

ROP patogenezini ortaya çıkarmak için pek çok hayvan çalışması yürütülmüştür. ROP patogenezinde kabul edilen en geçerli teori ise; hiperoksiye sekonder retinal vaskülarizasyonun duraksadığı faz-1, vasküler inhibisyona bağlı hipoksi gelişmesine sekonder anormal vasküler proliferasyonla sonuçlanan faz-2 evrelerinin olduğu Smith ve Ashton'un bifazik teorisidir(31, 32).

Faz-1: Hiperoksik Evre

Hiperoksik evre olarak adlandırılan bu dönem, genellikle gestasyonun 24-32. haftalarında ortaya çıkar. Doğum sonrası çevrede artan parsiyel oksijen basıncı, hiperoksik bir ortam yaratır ve bu ortamda anjiyojenik büyüme faktörleri olan Eritropoetin (EPO), anjiopoetin, VEGF ve hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1α) gibi oksijen duyarlı faktörler baskılanır. Bu baskılama, fizyolojik hipoksinin indüklediği normal retinal damar gelişimini inhibe ederek vasküler endotelyal hücrelerde apoptozis ile sonuçlanır(33, 34).

Oksijen bağımlı faktörlere (VEGF, EPO, HIF-1α) ek olarak, ROP patogenezinde inflamasyon da önemli bir mekanizma olarak öne çıkar. Hiperoksik çevre, serbest oksijen radikalleri, reaktif oksijen ürünleri ve mikroglial hücrelerden salınan Tümör Nekroz Faktörü 1α (TNF 1α) seviyesinde artışa neden olur. Bu reaktif oksijen ürünlerinin peroksidasyonu ile platelet aktive edici faktör, tromboksan A2 ve lipofosfatik asit meydana gelir. Bu ürün maddeleri de katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, C vitamini gibi antioksidan düzeylerinin azalmasına neden olur(35). Bunun sonucu olarak vazokonstriksiyon ve vazoobliterasyon ortaya çıkar ve dokuda hipoksi/iskemi gelişir.

C57BL/6 deneysel fare modelinde, yüksek oksijen seviyesine bağlı olarak oksijen indükte retinopati (OIR) modeli ile ROP'unFaz-1 evresi incelenmiş ve vasküler gelişimin vazokonstriksiyon nedeniyle inhibe olduğu gösterilmiştir(36). Rekombinant IGF-1 uygulandığında ise, vasküler gelişimin hızlandığı ve OIR'nin daha az geliştiği saptanmıştır. Bu bulgular, IGF-1'in ROP gelişimini önleyebileceği fikrini güçlendirmiştir. Prematürelerde erken dönemde plazma IGF-1 infüzyonu veya intravenöz rhIGF-1 ve fhIGF-BP-3 rekombinant protein kompleksi ile serum IGF-1

düzeylerinin gestasyonel haftaya uygun düzeylere getirilmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur(37, 38).

Omega-3 ve omega-6 çoklu doymamış yağ asitlerinin TNF 1α salınımını ve dolayısıyla inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir, ancak prematüre bebeklerde omega-3 deposu bulunmamaktadır. Omega-3 lipid desteğinin sitoprotektif ve anti-inflamatuar metabolitlerin oluşumuna neden olarak ROP ve OIR üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Fareler postnatal 1. günden itibaren ω-3 lipid desteği ile beslendiğinde vazoobliterasyon ve vazoproliferasyonun azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, siklooksijenaz yolağı, prostoglandin E2 üretimini artırarak neovaskülarizasyonun gelişmesine zemin hazırlar. Sonuç olarak lipoksijenaz yolağının ve metabolitlerinin inhibisyonu ROP tedavisinde alternatif bir protokol olarak değerlendirilebilir(39).

Faz-2: Hipoksik Evre

Hipoksik evre olarak da adlandırılan bu dönem, genellikle gestasyonun 32-34. haftalarında başlar ve ilerleme gösterir. Hiperoksiye sekonder vasküler kayıp ve vazokonstriksiyon sonrası gelişen retinal hipoksi; astrositler, mezenkimal spindle hücreleri ve müller hücrelerinden HIF-1α artışına yol açar. HIF-1α artışı, oksijen bağımlı VEGF salınımını uyarır (40).

IGF-1 plasentadan ve fetüs karaciğerinden sentezlenir ve oksijenden bağımsız olarak VEGF salınımını aktive eder(41). HIF-1α'nın indüklediği oksijen bağımlı VEGF salınımı ile IGF-1'in indüklediği oksijen bağımsız VEGF salınımı, birlikte EPO, anjiopoetin ve fibroblast büyüme faktörü gibi mediatörlerin de etkisiyle retinada patolojik damarlar meydana gelir(42). ROP'ta oluşan neovaskülarizasyon, avasküler ve vasküler retina sınırında gözlemlenir. Hipoksik kalan retina, semaphorin3a adlı bir molekül salgılar ve bu molekül, inflamatuar bir sitokin olan IL-1'e karşı bariyer görevi görür. VEGF'in etkisiyle oluşan neovaskülarizasyonlar, semaphorin 3a'nın oluşturduğu kimyasal bariyer nedeniyle iskemik retina yerine vitreusa doğru proliferasyon gösterir(43).Farelerde yapılan OIR model çalışmalarında, intravitreal yolla ekzojen semaphorin3a enjeksiyonu, ekstraretinal proliferasyonu inhibe ederken intraretinal normal vasküler rejenerasyonu etkilemediği gösterilmiştir(44).

Oluşan patolojik damarların duvarları oldukça zayıf olup, sızıntı ve hemorajiye yatkındırlar. Vitreusa yönlenen bu neovaskülarizasyon dokusundaki fibroblast hücrelerinin zamanla kontraksiyon yeteneği kazanması, retina üzerinde çekinti yaparak traksiyonel dekolmana neden olabilir (Evre 4-5 ROP).

2.3.1.Patogenezde Etkili Mediatörler

2.3.1.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, disülfit bağlarıyla bağlı glikoprotein yapısında, vasküler endotelyal hücrelere spesifik mitojenik bir mediatördür. İnsanlarda beş ana formu bulunur: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve Plasental Büyüme Faktörü. Ancak "VEGF" terimi genellikle VEGF-A'yı ifade eder, çünkü gözde en sık saptanan ve hakkında en fazla bilgiye sahip olunan form budur. VEGF-A, iskemi veya inflamasyonun indüksiyonu ile gangliyon hücreleri, vasküler endotelyal hücreler, retinal glial hücreler, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli tarafından salgılanır. VEGF-A, endotelyal hücreleri uyararak bu hücrelerde mitozu tetikler ve hem patolojik hem de fizyolojik damar oluşumunda önemli bir rol oynar(45).

ROP tedavisinde kullanılan monoklonal anti-VEGF antikorları, VEGF-A'yı inhibe ederek bu süreçte etki gösterir(46). Vasküler endotelyal hücrelerde üç tip VEGF reseptörü (VEGFR) bulunur. VEGF-A; VEGFR1 ve VEGFR2'ye bağlanır ve bağlanmanın ardından Protein Kinaz C ve Mitojen Aktive Protein Kinaz yolaklarını aktive eder. Bu aktivasyon, endotelyal hücrelerde mitozu başlatarak vasküler tüp formasyonu ve yeni damar oluşumuna yol açar.

2.3.1.2. Hipoksi İndüklenebilir Faktör (HIF-1α)

HIF-1, bir α ve β alt biriminden oluşan heterodimerik bir DNA bağlayıcı proteindir ve DNA bağlayıcı aktivite retinal pigment hücrelerinde mevcuttur. HIF-1α, normal şartlar altında hücre içinde hidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek inaktif hale getirilir. Ancak hipoksi durumunda, HIF-1α hidroksillenemez ve aktif hale geçer. Aktif HIF-1α, anjiojenik mediatörlerin (VEGF, EPO, anjiopoetin gibi) salınımını indükleyerek dokuya oksijen sağlayacak yeni damarların oluşumunu destekler.

Faz-1'de, hiperoksik çevre nedeniyle HIF-1α hidroksillenir ve inaktif hale gelir. Bu nedenle fizyolojik retinal vasküler gelişim için gerekli olan anjiojenik mediatörlerin düzeyi düşüktür. Ancak hipoksik evre olan Faz-2'de, hidroksilaz enziminin fonksiyonu azalır ve bu durum, iskemik nöronlar ile glial hücrelerde HIF-1α seviyesinin artmasına yol açar. Sonuç olarak, proanjiojenik faktörlerin salınımı hızlanır ve bu süreç patolojik damarların oluşumuna neden olur. Bu anormal damarlar, retinada neovaskülarizasyon gibi patolojik olaylara yol açarak ROP'un ilerlemesine katkıda bulunur(47, 48).

2.3.1.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)

IGF-1, maternal plasenta ve fetal karaciğerden salgılanır ve prematüre bebeklerde IGF-1 seviyeleri oldukça düşüktür. Serum IGF-1 seviyeleri, gestasyon haftası ve doğum kilosu ile korelasyon göstermektedir(49). Faz-1 döneminde maternal plasenta kaynaklı IGF-1 eksikliği, ROP gelişiminde önemli bir faktördür. Buna karşın, Faz-2'de fetal karaciğerin matürasyonu ile birlikte IGF-1 seviyelerinin artışı tespit edilmiştir. Fizyolojik serum IGF-1 düzeylerine gebeliğin son trimesterinde ulaşılmaktadır.

ROP patogenezinde IGF-1'in önemi büyüktür ve doğum sonrası kilo alımı ile birlikte serum IGF-1 seviyeleri, ROP gelişimini öngören iyi bir belirleyici olarak kabul edilmektedir(50). Preterm bebeklerde, hiperoksik evrede (Faz-1) serum IGF-1 seviyesinin düşük olması, bebeğin gelişimini ve fizyolojik retinal vasküler gelişimi olumsuz yönde etkiler. Buna karşın, Faz-2'de fetal karaciğerin matürasyonu ile serum IGF-1 seviyeleri fizyolojik düzeylere ulaşır(51).

IGF-1 ve VEGF, endotel hücreleri üzerinde birlikte etki gösterir. IGF-1 yokluğunda VEGF, hücresel sinyal yolağını tam anlamıyla aktive edemez ve anjiyojenik etkisini gösteremez. Dolayısıyla, normal retinal vasküler gelişimin sağlanması için hem IGF-1 hem de VEGF'in birlikte bulunması gerekmektedir. VEGF tek başına retinal anjiyogenezi uyarma kapasitesine sahip değildir. Bu bilgi doğrultusunda, Faz-1'de rekombinant IGF-1 desteği ile fizyolojik retinal gelişimi sağlamak ve Faz-2'de IGF-1 inhibisyonu ile patolojik neovaskülarizasyonu azaltmak, ROP'ta uygulanabilecek tedavi stratejileri arasındadır(52).

2.3.1.4.Eritropoetin (EPO)

Eritropoetin (EPO), eritrosit olgunlaşması ve farklılaşmasının düzenleyen glikoprotein yapıda bir hormondur. Kemik iliğindeki eritroid progenitör hücrelerde apoptozu inhibe etmesinin yanı sıra, endotel hücrelerinde ve nöronlarda apoptozu inhibe ettiği ve insanlarda anjiyogenezi düzenlediği gösterilmiştir(53). Tıpkı VEGF gibi oksijen seviyesi ile düzenlenen bir hormondur. Erişkinlerde böbrekten, yenidoğanlarda ise karaciğerden salınır. EPO'nun, patolojik damar oluşumu üzerinde VEGF'den bağımsız etkileri de bulunmaktadır(34). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, Faz-1 döneminde hiperoksi nedeniyle EPO salınımının baskılandığı ve bu durumun vazoobliterasyona yol açtığı gösterilmiştir. Faz-2'de ise hipoksi nedeniyle HIF-1α'nın indüklenmesi sonucu, VEGF'e benzer şekilde EPO salınımı artar ve bu artış, retinal damarlarda patolojik proliferasyon gelişmesine neden olur. Yapılan bir çalışmada Evre 4 ROP olan gözlerin vitreus sıvısındaki VEGF ve EPO seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, VEGF ve EPO'nun; ROP'un ilerlemesinde birlikte rol oynayabileceğini düşündürmektedir(54).

2.3.1.5. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit (NO), nitrikoksitsentaz (NOS) enzimi tarafından sentezlenen ve oksidan özelliği olan bir serbest radikaldir. NO, özellikle vazodilatasyon sürecinde önemli bir rol oynar. İskemi, vazokonstriksiyon ve anemi gibi durumlarda hücre içindeki NO seviyesi artar. Hipoksi varlığında ise VEGF, endotel hücrelerindeki NOS aktivitesini artırarak ortamdaki NO seviyesini yükseltir. Bu artış, kısa vadede vazodilatasyonu destekleyerek kan akışını artırsa da uzun vadede hücre düzeyinde oksidatif stresin artmasına ve hücresel hasara neden olabilir. NO'nun bu oksidatif etkisi, özellikle patolojik durumlarda doku hasarına katkıda bulunur.

2.4. Risk Faktörleri

2.4.1.DoğumHaftası (DH) ve Doğum Ağırlığı (DA)

Düşük gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı, ROP için en önemli risk faktörlerinden ikisidir(6, 25). Bu faktörler, doğumda retinal nöral ve vasküler gelişimin immatür olmasına ve bu nedenle retinanın travmatik etkenlere karşı

savunmasız kalmasına yol açar. Ayrıca, intrauterin ortamda sağlanan ve immatür fetüsün kendisi üretemediği faktörlerin eksikliği, düşük gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı ile daha da derinleşir. Gebelik haftası ne kadar düşükse, doğum sonrası postnatal risk faktörlerine maruz kalma süresi de o kadar artar, bu da ROP riskini artıran ek bir faktör olarak kabul edilir(55).

Çok merkezli CRYO-ROP çalışması, bu konuda önemli veriler sunmaktadır. Bu çalışmada, doğum ağırlığı 1251 gramdan az olan 4099 bebek izlenmiş ve daha düşük DA ve DH olan bebeklerde "eşik" ROP gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Doğum ağırlığı 750 gramın altındaki bebeklerde %92,7 oranında ROP gelişimi tespit edilirken, 750-1000 gram arasında bu oran %75,8, 1000-1250 gram arasında ise %43,7 olarak bildirilmiştir. Gestasyonel haftaya göre de benzer sonuçlar elde edilmiş; 28 haftadan önce doğan bebeklerin %83'ünde, 31 haftadan küçük olanların %30'unda ROP tespit edilmiştir. Bu bulgular, düşük DH ve düşük DA'nın ROP için önemli bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır(20).

2.4.2. Oksijen

Prematüre bebeklerin immatür akciğerlerle doğması, bronkopulmoner displazi ve RDS gibi ciddi ve ölümcül durumlarla sonuçlanabilir. Bu nedenle bu bebeklere uygulanan destek oksijen tedavisi, ROP etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. 1950'lerde YYBÜ'lerde kontrolsüz oksijen tedavisi nedeniyle ilk ROP epidemisi yaşanmış, bu durum 1960'larda oksijenin ROP gelişimindeki rolünün anlaşılmasıyla kontrol altına alınmıştır. 1990'dan beri transkutan oksijen satürasyonu ölçümleri yapılabilmektedir ve ROP gelişimi için oksijen düzeyindeki dalgalanmalar en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Sun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, hedef oksijen satürasyonu (SpO2) %95'in üzerinde olan prematüre bebekler ile hedef SpO2'si %95 veya altında olanlar karşılaştırılmış ve SpO2 hedefi düşük olan bebeklerde daha az evre 3 ROP geliştiği rapor edilmiştir(56). O dönemde yeterli kanıt olmamasına rağmen, genel olarak hedef satürasyon aralığı olarak %85-95 önerilmekteydi. Bu öneriyi daha fazla araştırmak amacıyla SUPPORT (Surfactant, PositivePressure, and Pulse Oximetry Randomized Trial) ve BOOST II (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) isimli çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, SpO2

hedefi %91-95 olan yüksek satürasyon grubunda mortalite oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. SpO2 hedefi düşük olan grupta ROP gelişme insidansının daha az olduğu gözlemlenmiş, buna karşın bu gruptaki bebeklerde morbidite oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir(57, 58).

Teorik olarak, ROP'un 2. fazındaki oksijen, hastalık patogenezindeki VEGF gibi oksijenle düzenlenen büyüme faktörlerini baskılayabilir. Bu düşünceden yola çıkılarak yapılan STOP-ROP (Supplemental Therapeutic Oxygen for Infants with Prethreshold Retinopathy of Prematurity) çalışmasında, bir grup bebeğin oksijen doygunluğu standart %89-94'ten %96-99'a çıkarıldı. Eşik öncesi retinopatinin proliferatif hastalığa ilerlemesinde gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi(59).

Akciğer ilişkili morbiditeyi ve ROP riskini azaltmak için optimum oksijen satürasyonu değerleri kesin olarak belirlenememiştir. Ancak genel yaklaşım doğumla birlikte monitörizasyona başlama, kan oksijen satürasyonunun sıkı ve yakın takibi, oksijen seviyesindeki hipoksi-hiperoksi dalgalanmalarını önleyerek satürasyonunun %90'ın altına düşürülmemesi ROP'u önlemek için en temel tedavi stratejileridir(60, 61).

2.4.3. İntraventriküler Kanama (İVK)

İVK, prematüritenin önemli komplikasyonlarındandır ve nörogelişimsel bozukluğa yol açma ihtimali yüksektir(62). İVK, 1.500 gramın altındaki tüm preterm bebeklerin %25-30'unda görülür(63). Yapılan birçok çalışmada ROP ile ilişkilendirilmiştir. Ülkemizden bildirilmiş 2950 bebeğin sonuçlarını inceleyen epidemiyolojik bir analizde, herhangi bir evre İVK varlığının daha yüksek ROP insidansı ile saptandığı bildirilmiştir(64). Retinanın santral sinir sistemi uzantısı sayılması nedeniyle, benzer vasküler sisteme sahip olması ve bu sebeple benzer patofizyolojik mekanizmaların etiyolojide rol alabileceği düşünülmüştür (65-67).

2.4.4. Transfüzyon

Fetal hemoglobin HbF'in oksijene afinitesi erişkin hemoglobini HbA'ya göre daha yüksektir. Prematüre bebeklerde kan transfüzyonu sırasında kullanılan erişkin kanlarındaki HbA dokulara daha çok oksijen aktarır. Böylece ROP patogenezindeki hiperoksi fazı desteklenmiş olur(68). Ayrıca kan transfüzyonu ile oluşan demir yükü serbest oksijen radikallerini artırarak hücrelere toksik etki yapmaktadır(69, 70).

2.4.5.Respiratuar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavisi

Preterm bebeklerde sürfaktan eksikliği RDS'ye yol açar. Bu bebeğin hipoksi kaynaklı mekanik ventilasyon ve oksijen desteği ihtiyacını ortaya çıkarır. Her iki tedavi şekli de ROP saptanma sıklığını artırır(67, 71). Sürfaktan tedavisi ile ROP arasında kesin bir ilişki saptanamasa da bebeklerde yaşam oranını arttırması nedeniyle ROP gelişen mutlak hasta sayısında artış olması beklenen bir sonuçtur(72).

2.4.6. Steroid

Higgins ve arkadaşları antenatal steroid tedavisinin bebeklerde ROP sıklığını ve ROP şiddetini azalttığı bildirmişlerdir(73). Postnatal dönemde ise bronkopulmoner displazi nedeniyle steroid tedavisi gören bebeklerde, kriyoterapi gerektiren ROP hastalığının gelişim sıklığının azaldığı bildirilmiştir(74).

2.4.7. Vitaminler

Serbest oksijen radikalleri, prematüre bebeklerin hassas retinal damar yapılarında hasara yol açarak patolojik neovaskülarizasyonu tetikler. Bu süreçte antioksidan özelliklere sahip vitaminler, özellikle A ve E vitaminleri, önemli bir koruyucu role sahiptir.

Vitamin A'nın, antioksidan etkisi sayesinde oksidatif stresi azaltarak retinal hücre hasarını önleyebileceği düşünülmektedir. Haftada üç kez 10.000 IU intramüsküler A vitamini verilen ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, eşik ROP gelişme sıklığının azaldığı ancak istatiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiştir(75).

Vitamin E ise hücre membranlarını serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan bir diğer güçlü antioksidandır. Prematüre bebeklerde E vitamininin plazma düzeylerinin normalden düşük olduğu bilinmektedir. Bu durumu düzeltmek amacıyla çeşitli dozlarda E vitamini tedavileri denenmiş ve sonuçlar, ciddi seyirli ROP gelişim oranlarının azaldığını göstermiştir. Bu veriler, antioksidan desteğinin ROP gelişimini önlemeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir(76).

2.4.8. Genetik

CRYO-ROP çalışmasında beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla şiddetli ROP hastalığına rastlanmıştır(77).Vasküler endotelyal büyüme faktörü, Wnt sinyal yolu,

IGF-1, inflamatuar mediatörler ve beyin türevli nörotrofik faktör dahil olmak üzere çeşitli genetik yolaklar araştırılmıştır(78). ROP'a yönelik aday gen çalışmalarının çoğu, sonuçların tekrarlanamaması, çeşitli çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar, küçük örneklem büyüklüğü ve klinik karakterizasyondaki farklılıklar gibi sınırlamalara sahiptir. Her ne kadar çalışmalar ROP'ta birden fazla sinyal yolunun rol oynadığını gösterse de ROP'un genetiği net bir şekilde açıklanamamıştır. Yeni nesil sekanslama ve genom çalışmaları ileriki dönemlerde, ROP'un altta yatan genetik risk faktörleri ve patofizyolojisi hakkında daha fazla bilgi sunacaktır(79). Bazı olgularda ROP ve familyal eksüdatif vitreoretinopati (FEVR) ayrımının genetik ve anjiyografik araştırmaya rağmen birlikte olabileceği bildirilmiştir(80).

2.4.9. Diğer Faktörler

Sepsis, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriyosus, serebral palsi, çoğul gebelik gibi faktörlerin de ROP gelişiminde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Ancak bu faktörlerin ROP gelişiminde doğrudan mı rol oynadığı yoksa bu faktörlerin ağır prematüreliğin birer yansıması olup olmadığı daha fazla araştırılması gereken konulardır.

2.5.Sınıflandırma

Prematüre retinopatisi, ilk kez 1950'li yıllarda saptanmış olmasına rağmen, uzun süre bu hastalığı tanımlamak için ortak bir dil veya standart bir sınıflandırma sistemi oluşturulamamıştır. Ancak zamanla hastalığın daha iyi tanınması, böyle bir sistemin gerekliliğini ortaya koymuştur. ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) grubu ROP sınıflandırmasını ilk defa 1984 yılında tanımlamış ve ROP'u 4 parametreye (Yerleşim alanı (zon), tutulum miktarı, vasküler proliferasyon evresi (stage) ve plus (artı)hastalık varlığı) göre sınıflamıştır(2).

1987'de, retina dekolmanı sınıflandırmaya dahil edilmiş; 2005'te agresif posterior prematüre retinopatisi (APROP) ve preplus hastalık tanımlarıyla revize edilmiştir(81).ICROP grubunun 2021 güncellemesinde ise zon 2 içinde posterior zon 2 ayrı bir alan olarak tanımlanmış, "agresif posterior ROP" terimi yerine "agresif ROP" (A-ROP) ifadesi benimsenmiş ve A-ROP'a özgü düz neovaskülarizasyonlar evre 3 kapsamında değerlendirilmiştir. Ayrıca evre 5 hastalık kendi içerisinde A, B ve

C olarak gruplandırılmış; preplus ve plus hastalık birbiriyle süreklilik gösteren durumlar olarak ele alınmıştır(82).

2.5.1. Yerleşim Durumu (Zon)

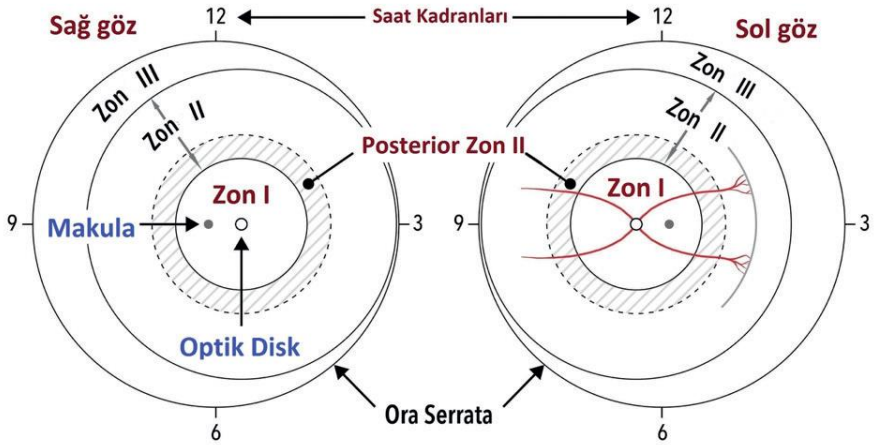
Hastalık lokalizasyonunu tanımlamak için retina optik sinirin merkezde olduğu 3 halkasal bölgeye ayrılmaktadır.

Zon 1: Optik sinirden foveaya kadar uzanan mesafenin iki katı yarıçaplı dairesel alanı ifade eder ve zon 1'in merkezinde optik disk bulunur. Muayenede pratik olması açısından, 28 diyoptrilik bir merceğin görüntü alanının bir kenarı, optik diskin sınırında iken, merceğin diğer taraftaki sınırı zon 1 sınırını belirler.

Zon 2: Merkezin optik disk olduğu nazalde ora serrata sınırına kadar uzanan yarıçaplı dairenin zon 1 dışında kalan yüzük şeklindeki alanı ifade eder. Zon 2 alanı, merkezi optik disk olan, yarıçapı 4 optik disk fovea mesafesi olan daireden, merkezdeki yarıçapı 2 optik disk fovea mesafesi olan zon 1 dairesel alanının çıkartılması ile hesaplanabilir. Posterior zon 2 ise zon 1'in ön sınırının 2 optik disk çapı anteriorundaki bölgedir.

Zon 3: Temporal retinanın zon 2 dışında kalan hilal şeklindeki alanı ifade eder. Retinanın en son vaskülarize olan bölgesidir.

Rop yerleşim yeri tanımlanırken zon retinal vaskülarizasyonun en posterior sınırına göre belirlenir. Çentik (notch) terimi ise, retinal vaskülarizasyonun özellikle 1-2 saat kadranı daha belirgin olarak posteriorda olduğunda kullanılmak için ICROP 2021 raporunda tanımlanmıştır.



Şekil 1. Zon bölgelerinin şematik çizimi

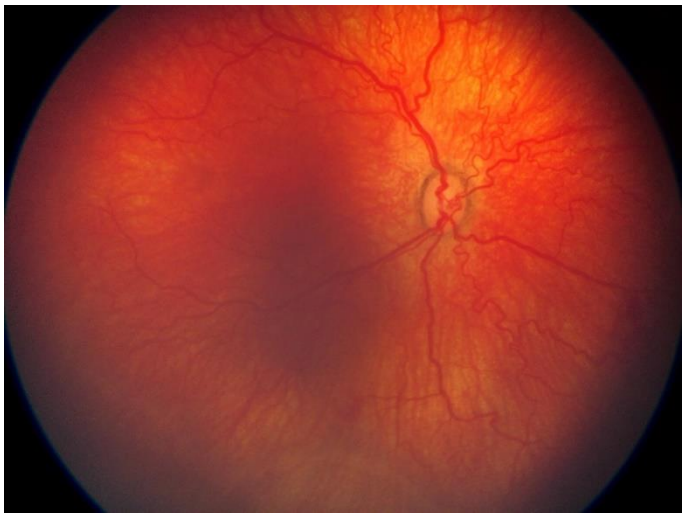
(KOÇ E, OVALI, H. F., BAŞ, A. Y., & ÖZDEK, Ş. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi. Güneş Kitabevi. 2021)

2.5.2. Yayılım derecesi

Retina, saat kadranına benzer şekilde 30°'lik dilimlere ayrılır. Bu yöntemle hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı belirlenebilir.

2.5.3. Evreleme

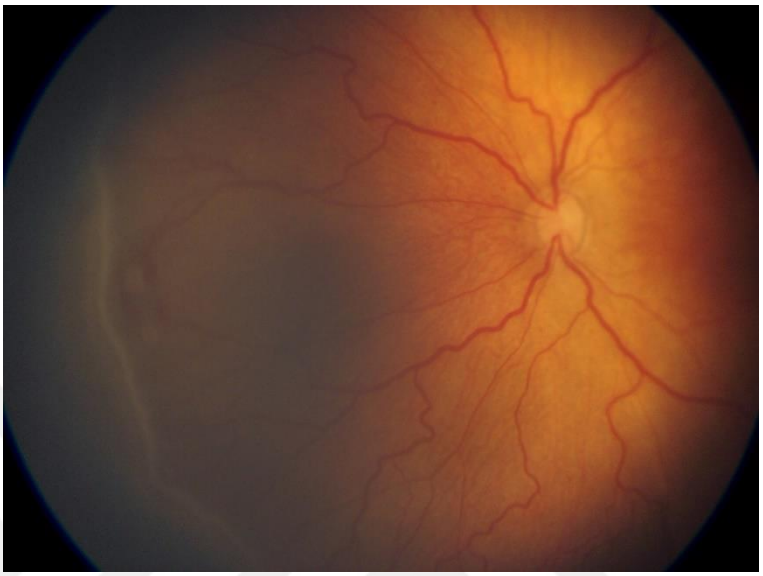
Evre 1: Posteriordaki vaskülarize retinadan anteriordaki avasküler retinayı ayıran kabarıklık oluşturmayan gri-beyaz renkli demarkasyon hattının oluşmasıdır.



Şekil 2. İnferiorda Evre 1 ROP

(SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH Göz Hastalıkları Prematüre Retinopati Polikliniği Arşivi)

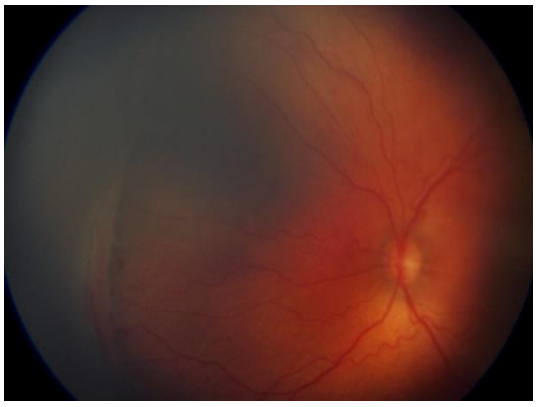
Evre 2: Demarkasyon hattı kalınlaşıp yükselerek beyaz-pembe renkli sırt (ridge) adı verilen yapıları oluşturmuştur. Ridge hattının arkasında retina yüzeyinde izole damar yumakları patlamış mısır (popcorn) lezyon olarak isimlendirilir, ancak bunlar evre 3 olarak nitelendirilmez.



Şekil 3. Evre 2 ROP ve popcorn lezyonlar

(SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH Göz Hastalıkları Prematüre Retinopati Polikliniği Arşivi)

Evre 3: Ridgeden vitreusa uzanan ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonun oluşmasıdır. A-ROP'ta görülen düz neovaskülarizasyonlar da evre 3 olarak değerlendirilir.



Şekil 4. Evre 3 ROP

(SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH Göz Hastalıkları Prematüre Retinopati Polikliniği Arşivi)

Evre 4: Parsiyel retina dekolmanının görüldüğü bu evrede eğer fovea tutulumu yoksa evre 4A, fovea tutulumu mevcutsa evre 4B olarak sınıflandırılır. Evre 4B'de prognoz daha kötüdür.

Evre 5: Total retinal dekolmanın izlendiği evredir. Huni şeklindeki total retinal dekolman, huninin arka ve öndeki açıklıklarına göre dört farklı şekilde sınıflandırılabilir: açık-açık, kapalı-açık, açık-kapalı ve kapalı-kapalı. Bunlar arasında en yaygın olanı, önü açık arkası açık bir tünel formunda görülen tiptir; en nadir olan ise önü kapalı arkası açık şekildeki total retina dekolmanıdır. Bu sınıflandırma özellikle vitreoretinal cerrahi planlanan hastalar açısından büyük önem taşır. Açık-açık formda, müdahale edilebilecek bir alan ve bir miktar vitreus bulunduğundan cerrahi manipülasyonlara daha elverişli olup, başarı oranı göreceli olarak daha yüksektir. Kapalı-kapalı formda ise vitreus neredeyse hiç bulunmaz, bu nedenle cerrahi başarı oranının en düşük olduğu form olarak rapor edilmiştir(83). Ancak bu sınıflandırmayı doğru yapabilmek için ultrasonografi gereklidir, yüksek düzeyde deneyim gerektirir. Bu sebeple, 2021 ICROP revizyonunda yatak başı muayeneler sırasında evre 5 ROP'u daha kolay sınıflayabilmek ve sınıflamayı yaygınlaştırabilmek için, Evre 5 ROP 3 gruba ayrılmıştır.

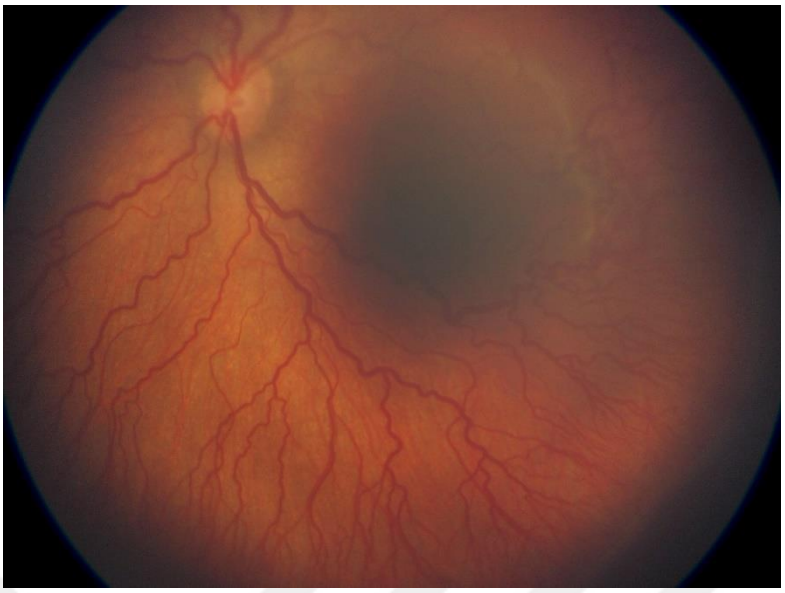
Evre 5A: Fundus muayenesi sırasında posterior kutbun görülebildiği total traksiyonel retina dekolmanı.

Evre 5B: Retinanın toplanarak lens arkasına yer değiştirdiği kapalı huni şeklindeki traksiyonel retina dekolmanı.

Evre 5C: Evre 5B bulgularına ek olarak ön kamarada daralma, irido-korneo-lentiküler sineşi ve korneal opasifikasyon gibi ön segment anormallikleri ile karakterize olan traksiyonel retina dekolmanı.

2.5.4. Plus ve Preplus Hastalık

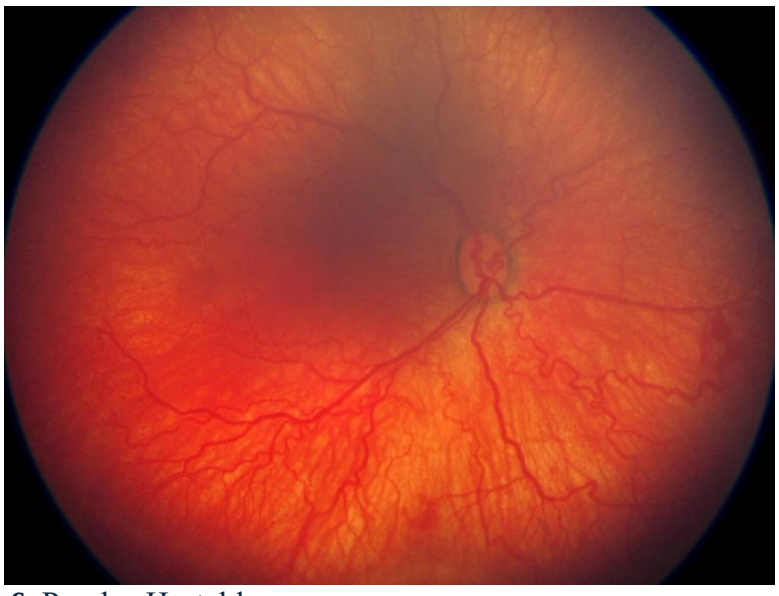
Arka kutuptaki dört kadranın en az iki kadranında arteriollerde kıvrımlanma (tortuosite) artışı ve venüllerde dilatasyon olması plus (artı) hastalık olarak tanımlanır. Bunlara vitreus bulanıklığı, iris damarlarında dolgunlaşma ve genişleme, pupil dilatasyonunda ve ışık reaksiyonlarında azalma eşlik edebilir. Plus hastalık ROP'un hızlı progresyon göstereceğini, vasküler olarak aktif olduğunu ve daha hızlı tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir.



Şekil 5. Plus Hastalık

(SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH Göz Hastalıkları Prematüre Retinopati Polikliniği Arşivi)

Arka kutuptaki damarlarda tortuosite ve dilatasyonun görüldüğü ancak plus hastalık demeye yeterli olmayacak kadar mevcudiyetine preplus hastalık denir. Zaman içinde plus hastalığa progresyon gösterebilmesi birbirlerinin devamı olan bir spektrum olduğunu kanıtlar niteliktedir.



Şekil 6. Preplus Hastalık

(SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH Göz Hastalıkları Prematüre Retinopati Polikliniği Arşivi)

2.5.5.Agresif ROP (A-ROP)

Daha önceleri “Rush hastalık” ve “Agresif Posterior ROP” olarak isimlendirilen, tedavi edilmezse hızlı progresyon göstererek klasik evre sıralamasını takip etmeden evre 5 hastalığa ilerleyebilen şiddetli bir ROP formudur. Plus hastalık optik sinir etrafındaki tüm kadranlarda ve periferdeki hastalığın şiddeti ile orantısız olarak ağır izlenir. Vasküler-avasküler retina sınırı tam olarak ayırt edilemeyebileceği için evre tanımlaması zordur. Düz neovaskülarizasyonlar yüzeyden kabarık olmadığı için kolaylıkla atlanabilmektedir.



Şekil 7. Agresif ROP

(SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH Göz Hastalıkları Prematüre Retinopati Polikliniği Arşivi)

ROP hastalığı evre, zon, preplus ve plus hastalık varlığına göre değerlendirilerek eşik hastalık, eşik öncesi hastalık ve A-ROP olarak adlandırılır. Eşik öncesi hastalık ise yüksek riskli (tip 1) ve düşük riskli (tip 2) olarak iki sınıfta incelenir. Bu sınıflandırmayla hastalık takip ve tedavi kararları verilir.

-**Eşik hastalık (Threshold):** CRYO-ROP çalışmasıyla tanımlanan bu grup; Zon 1 veya zon 2’de plus hastalıkla beraber, 5 ardışık saat kadranı ya da ardışık olmayan 8 saat kadranı evre 3 ROP olmasıdır. ETROP çalışmasından önce 1990 ile 2000’li yıllar arasında tedavi kararı CRYO-ROP çalışmasından tanımlanmış, eşik hastalığın olup olmadığına göre belirleniyordu.

-Eşik öncesi hastalık (Prethreshold): ETROP çalışmasıyla tanımlanan bu grup iki sınıfta incelenir:

Tip 2 ROP (Düşük Riskli Eşik Öncesi Hastalık)

Zon 1'de plus hastalığın eşlik etmediği evre 1 veya evre 2 ROP

Zon 2'de plus hastalığın eşlik etmediği evre 3 ROP olması

Tip 1 ROP (Yüksek Riskli Eşik Öncesi Hastalık)

Zon 1'deplus hastalıkla beraber herhangi bir evrede ROP

Zon 2'de plus hastalıkla beraber evre 2 veya evre 3 ROP

Zon 1'de evre 3 ROP

2003 yılından günümüze temel tedavi kriteri Tip 1 ROP hastalığın olup olmamasıdır. ICROP 2005 raporu ile birlikte AP-ROP varlığı da diğer tedavi kriteridir.

Regresyon, aktif ROP bulgularının kendiliğinden veya tedavi sonrası gerilemesidir. Tam ya da kısmi olarak gerçekleşebilir.,

Hastalığı spontan regrese olmuş veya anti-VEGF ile tedavi edilmiş gözlerde belli oranda retinal vaskülarizasyonun ora serrataya ulaşmaması durumunda, Persistan avasküler retina (PAR) ve periferik damar anastomozları gibi vasküler patolojiler görülebilir(84, 85). Bu bulguların zonu ve yayılımı detaylı şekilde belirtilmelidir.

Reaktivasyon, tedavi edilmiş retinada aktif ROP bulgularının ve vasküler değişikliklerin yeniden ortaya çıkmasıdır. Bu durum, primer ridge bölgesinde veya mevcut vasküler-avasküler sınırında gelişebilir. ROP muayenesi sırasında, reaktivasyon varlığı mutlaka belirtilmelidir.

2.6. Klinik Seyir

Prematüre retinopatisinin klinik seyri postmenstrüel yaş ile doğrudan ilişkilidir. Çoğunluklapostmenstrüel34. haftada başlar ve postmenstrüel 40–45. haftalara kadar devam eder, 45. Haftadan sonra anti-VEGF uygulanmamış gözlerde spontan regresyon eğilimine girer.

2.7. Tanı ve Tarama

ROP kaynaklı görme kaybını önlemenin en etkili yolu, iyi planlanmış bir tarama programı uygulamaktır. Tıbben tarama terimi, risk altında olan ancak görünüşte sağlıklı bireylerde hastalığı tespit etmek için testlerin uygulanması sürecidir. Bu süreç, görme kaybına yol açacak sekelli ROP sıklığını azaltmayı, vakaların hızlıca tespitini ve hastalık için en uygun tedaviyi sağlamayı hedefler, bu sayede çocukluk çağı körlüğünü azaltmayı amaçlar. Prematüre bebeklerin ne zaman ve hangi sıklıkla muayene edilmesi gerektiği ise coğrafik bölgelere göre farklılık gösterebilmektedir. Tarama kılavuzları, epidemiyolojik verilere ve YYBÜ bakım kalitesine göre değişkenlik göstermektedir. Her ülke, kendi klinik deneyimlerine, YYBÜ kalitesi düzeylerine, genel sağlık sistemi işleyiş düzeyine göre ROP tarama programı hazırlar.

Tablo 1. Gebelik Yaşına Göre İlk ROP Muayenesi Zamanlaması(8)

İlk ROP Muayene Zamanı (hafta)		
Gestasyonel Yaş (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

Amerikan Oftalmoloji Akademisi ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2013 ve 2018’de yayınladıkları kılavuza göre, doğum ağırlığı (DA) ≤1500 gram ve/veya

doğum haftası (DH) ≤30 hafta olan tüm bebeklerin yanı sıra, DH 30 haftadan büyük ve DA 1500–2000 gram arasında kardiyopulmoner desteğin gerekmesi gibi klinik problemleri bulunan bebeklerin taranması önerilmektedir.(4, 5)İngiltere'de DH<31 hafta veya DA<1501 gr olan tüm bebekler taranmaktadır(86).

Gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde yapılan ROP çalışmalarında daha büyük bebeklerde de ciddi ROP vakaları saptanmıştır(6, 87).Bu nedenle Türkiye'de 2021 yılında ulusal neonataloji ve oftalmoloji dernekleri birlikteliği ile yayınlanan kılavuzda; 34 DH ve/veya 1700 gr'dan küçük doğan bebekler ile 34 DH ve 1700 gr'dan büyük doğmuş olsa bile takip eden pediatri hekiminin riskli gördüğü bebeklerin taranması önerilmiştir(8).

Ülkemizdeki prematüre bebeklerin ilk oftalmolojik muayenesi gestasyonel yaşı 27 haftadan küçük olan bebeklerde postmenstrüel 31. haftada, 27.hafta ve daha sonrasında doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır.

İlk ROP muayenesi yenidoğanı takip eden pediatrist/neonatolog sorumluluğundayken; muayene takip aralıkları bebeği takip eden oftalmolog tarafından belirlenir. İleri merkezlere sevki gerektiren durumlarda ilgili hekime/kliniğe yönlendirilmesini yine hastayı takip eden oftalmolog tarafından yapılır.

ROP bebeklerin takip aralıklarına yönelik Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin ve Türk Oftalmoloji Derneği'nin 2021 yılında kılavuzlarında yayınlanan öneriler aşağıdaki gibidir.(8, 82)

3-4 gün veya daha sık takip önerilenler:

- ✓ Zon 1'de Evre 1 veya 2 ROP
- ✓ Zon 2'de Evre 3 ROP
- ✓ ROP olmaksızın Zon 1'de avasküler retina
- ✓ A-ROP şüphesi

Haftada bir kez muayene önerilenler:

- ✓ Zon 2'de Evre 2 ROP
- ✓ ROP olmaksızın Posterior Zon 2'de avasküler retina
- ✓ Zon 1'de regrese ROP

2 haftada bir kez muayene önerilenler:

- ✓ Zon 2'de Evre 1 ROP
- ✓ Zon 2'de regrese ROP
- ✓ ROP olmaksızın Zon 2'de immatür vaskülarizasyon

2-3 haftada bir kez muayene önerilenler:

- ✓ Zon 3'te Evre 1 veya 2 ROP
- ✓ Zon 3'te regrese olan ROP

Oftalmolog muayenesine göre takip ve tarama muayeneleri aşağıdaki durumlarda sonlandırılır:

- Tam retinal vaskülarizasyon (Özellikle anti-VEGF enjeksiyonu olan bebeklerde)
- Zon 1 ve zon 2'deki muayenelerinde ROP saptanmamış bebeklerde vaskülarizasyonun zon 3'e ulaşmış olması
- Postmenstrüel 45. Haftaya ulaşmış ve önceki muayenelerinde prethreshold veya daha kötü bir ROP saptanmamış bebekler
- Reaktivasyon veya progresyon riski taşıyan anormal vasküler dokusu bulunmayan regrese ROP

ROP saptanmayan prematüre bebeklerde term bebeklere nazaran oküler morbidite görülme oranı daha fazladır. Bu sebeple bu bebeklerin yıllık göz muayenesi olması önerilir. ROP gelişmiş tüm bebeklerin de taburculuk sonrası 6.ay ile 1 yıl içinde detaylı göz muayenesi olması gerekmektedir. Tedavi edilen ve ileri evre ROP saptanan bebeklerde ise ömür boyu takibi özellikle 5 yaşına kadar yakın takibi önerilmektedir(5, 88).

2.8. Ayırıcı Tanı

Prematüre Retinopatisi erken doğum, düşük doğum ağırlığı, oksijene maruz kalma, bilateral görülme gibi risk faktörleri akılda tutulduğunda muayene ve anamnez ile tanınması kolay bir hastalıktır. Ancak tarama muayenelerini zamanında

yapılmayıp geç dönemde ilk defa muayeneye gelen bebeklerde ayırıcı tanılar akılda tutulmalıdır.

Erken evrelerde intravitreal neovaskülarizasyon ve avasküler retina yapan FEVR, incontinentia pigmenti gibi hastalıklar; geç evrede ise bulanık optik disk, lökokori gibi sebeplere neden konjenital katarakt, retinoblastom, persistan fetal vaskülatür, Coat's hastalığı, oküler toksokaryazis, Norrie hastalığı gibi hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Son yıllarda daha önce tanımlanmamış gen mutasyonlarının da ROP hastalığına benzer retinal vasküler hastalık gelişebilir(89).

ROP hastalığı YYBÜ düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte ≤ 34 hafta ve ≤2500 gr doğan bebeklerde görülür. Ayırıcı tanıda ≤ 32 hafta ve ≤1500 gr doğan bebeklerde ilk planda ROP hastalığı, 32-34 hafta ve 1500-2500 gr doğan bebeklerde klinik seyrine göre ≥34 hafta ve ≥ 2500 gr doğan bebeklerde ilk planda genetik hastalıklar düşünülebilir.

2.8.1.Familyal Eksudatif Vitreoretinopati

FEVR genetik temeli, çoğunlukla otozomal dominant kalıtım ile ilişkili, ancak X'e bağlı ve resesif kalıtım formları da gözlemlenebilen bir hastalıktır. Genetik mutasyonlar retinal anjiogenez sürecinin bozulmasına yol açar. Retina muayenesi sırasında özellikle temporal kısımda olmak üzere periferik retina avaskülaritesi, periferik retinal neovaskülarizasyonlar, eksudasyon, ileri evrelerde vitreus kondensasyonu ve hemorajisi, retinal foldlar ve retina dekolmanı gibi bulgular saptanabilir. Asimetrik ve bilateral tutulum yapar. Genellikle term ve normal ağırlıktaki bir bebekte saptanması, ailede de benzer bulguların olması ROP tanısından uzaklaştırır(90).ROP ve FEVR hastalığının ayırıcı tanısında genetik testler ve anjiografi yardımcı olabilir. Vasküler/avasküler kavşakta düzensiz vaskülarizasyon filizleri, vasküler sonlanmada budanmış damar görünümü, noktasal hiperfloresans alanlar ve segmental vasküler sızıntı alanları FEVR hastalığının anjiyografik bulgular arasında yer alır(80).

2.8.2.Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger sendromu)

X'e bağlı dominant geçişi nedeniyle baskın olarak kız çocuklarında görülen ve erkek çocuklarında yaşamla bağdaşmayan bir hastalıktır. Ektoderm kökenli cilt, dişler, saç ve gözler gibi dokuları etkileyerek multisistemik tutulum yapar. Genellikle

pigmenter cilt bulguları sayesinde tanı alır. Buna ek olarak dental patolojiler, dişlerde anormal gelişme, merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı nöbetler görülebilir. Gözde korneal ve konjonktival patolojiler görülmekle beraber en çok retina etkilenir. Periferik retinada vasküler-avasküler sınırda neovaskülarizasyonlar görülebilir(91, 92).

2.8.3.Retinoblastom

Retinoblastom retinanın primitif hücrelerinden kaynaklanan çocukluk çağının en sık görülen intraoküler malign tümördür. Erken evrede gözde sınırlı olmakla beraber ağır seyreden olgularda orbita invazyonu ya da çoğunlukla santral sinir sistemi olmak üzere uzak organlara metastaz yapabilir. Olguların %90'ına 5 yaş öncesinde tanı konulur ve olguların üçte ikisi unilateraldir. En sık ortaya çıkış bulgusu lökokori olmakla birlikte şaşılık, üveit, glokom gibi bulgularla prezente olabilir. Solid kitle oluşturması ayırıcı tanıda önem taşır(93).

2.8.4.Konjenital Katarakt

Lökokori ile prezente olup biyomikroskop ile kolayca tanı konulabilen konjenital kataraktta aile öyküsü ve sistemik hastalık yönünden araştırma yapmak gerekir. Evre 4-5 ROP ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

2.8.5.Persistan Hiperplastik Primer Vitreus (PHPV)

PHPV, regrese olması gereken embriyolojik vitreus ve hiyaloid damarların mevcudiyetidir. Genellikle tek taraflı görülür. Lensin posteriorundaki fibrovasküler doku, lökokori ve katarakt oluşumuna neden olabilir(94).

2.8.6. Norrie Hastalığı

X’e bağlı resesif geçişli olması nedeniyle erkeklerde görülen ciddi oküler belirtilerin yanında işitsel ve nörolojik bulgularla seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Oküler bulgular arasında lökokori, iriste atrofi, vitreus hemorajisi, retinal katlantılar, retina dekolmanı vardır. Hastalığın ilerlemesiyle erken yaşlarda katarakt, korneal opasifikasyon ve fitizis bulbi gelişebilir(95, 96).

2.9. Tedavi

ROP tedavisin asıl amacı, hastalık progresyonunu önleyerek en düşük komplikasyon oranıyla normal vasküler gelişimin tamamlanmasıdır. Zamanında tedavi edilmeyen bebeklerde ciddi komplikasyon gelişmesi ve görme kayıplarıyla sonuçlanması kaçınılmazdır(97). Günümüzdeki tedavi endikasyonları ETROP çalışmasıyla ortaya konmuştur. Bu çalışmada eşik hastalık ve yüksek risk taşıyan eşik öncesi hastalık (tip 1 ROP) kriterlerine uyan bebeklerin 48-72 saat içerisinde, A-ROP hastalarına ise mümkün olan en kısa süre içerisinde tedavi uygulanması önerilmiştir(21).

ROP tedavileri periferik retinal ablasyon, anti anjiojenik ve cerrahi tedavi olarak 3 temel başlık altında incelenebilir. Retinal ablasyonda kullanılan yöntemler transskleral kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyondur.

2.9.1. Kriyoterapi

Periferik avasküler retinanın dondurularak tahrip edilmesi, bu sayede VEGF gibi vazoaktif maddelerin bu bölgeden üretilmesinin önüne geçmek amacıyla ilk olarak 1970'li yıllarda uygulanmaya başlamıştır. Tedavi sırasında kriyo probu, transkonjonktival ya da transskleral yolla avasküler bölgelere ulaşır ve dondurma işlemi gerçekleştirilir.

1980'lerin sonunda yapılan CRYO-ROP çalışması, kriyoterapinin etkinliğini değerlendiren kapsamlı araştırmalardan biridir. Bu çalışma, "eşik hastalık" olarak tanımlanan ROP vakalarında kriyoterapinin hem anatomik hem de fonksiyonel sonuçlarını incelemiştir. Kriyoterapi uygulanan gözlerde retinal dekolman ve fibroproliferatif komplikasyonların oranı kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuş, ancak görme keskinliğinde istenilen seviyede bir iyileşme sağlanamamıştır(20, 98).

Kriyoterapi sonrası bazı oküler ve sistemik yan etkiler bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar arasında konjonktival hemoraji ve laserasyonlar, retinal ya da vitreus hemorajisi, santral retinal arter tıkanıklığı, göz içi basınç artışı ve ambliyopi yer almaktadır. Ayrıca, bradikardi, apne ve konvülsiyon gibi sistemik etkiler de görülebilir(99). Günümüzde, daha az invaziv ve daha etkili yöntemlerin geliştirilmesi nedeniyle kriyoterapi, ciddi ROP vakalarında nadiren tercih edilmektedir(100).

2.9.2. Lazer Fotokoagülasyon (LFK)

Lazer fotokoagülasyon (LFK), ROP tedavisinde ilk kez 1968'te Japonya'da uygulanmış ve 1990'lı yıllarda indirekt oftalmoskopun yaygınlaşmasıyla daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavi yöntemi, avasküler retina bölgelerine uygulanarak VEGF salınımını baskılar ve anormal damar oluşumunu engeller. Tedavide kullanılan 810 nm dalga boyundaki diod lazer retina pigment epiteli ve koroiddeki melanini hedef alırken, 488-532 nm dalga boyundaki argon lazer hemoglobin tarafından absorbe edilir. Argon lazerin daha fazla termal hasar oluşturduğu ve katarakt gibi komplikasyonlara daha sık yol açtığı gözlemlenirken, diod lazer bu riski daha düşük seviyede taşır. Tunika vasküloza lentis mevcudiyetinde diod lazerin tercih edilmesi önerilmektedir(101, 102).

CRYO-ROP sonuçlarını temel alarak planlanan ETROP çalışmasında, daha erken evrelerde uygulanan ROP tedavisinin etkinliği incelemiştir. Bu çalışma, eşik öncesi hastalık kriterlerini belirlemiş ve Tip 1 ROP grubunun erken tedavi edilmesi gerektiğini, Tip 2 ROP grubunun ise yakın takip gerektirdiğini göstermiştir. Çalışmada, doğum ağırlığı 1250 gram veya altında olan bebekler iki gruba ayrılmış; bir gruba eşik öncesi aşamada LFK uygulanırken diğer gruba yalnızca eşik hastalık gelişmesi durumunda tedavi yapılmıştır. Erken müdahale grubunda, makulayı içeren retinal fold, dekolman ve görme kaybı gibi olumsuz sonuçların daha az görüldüğü rapor edilmiştir(21, 103).

1990'lı yıllarda yaygınlaşan LFK, 2000'li yıllarda, ROP tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Genel anestezi veya sedasyon altında gerçekleştirilen tedavide dilate pupillerden 20D veya 28D lens aracılığıyla ora serrataya kadar tüm avasküler alanlara gri-beyaz yanık oluşana kadar yarım spot mesafesiyle lazer uygulanır.

LFK sonrası komplikasyonlar arasında skleral depresyona bağlı bradikardi, kemozis, kornea ödemi, preretinal hemoraji, inflamasyon, miyopi ve bazen ön segment iskemisi yer alabilir. Ayrıca, retina dekolmanı, eksudatif dekolman ve koroidal hemoraji gibi durumlar da nadiren görülebilir. LFK tedavisi sonrası hastalara bir hafta boyunca topikal steroid ve sikloplejinli damlalar önerilmekte ve

tedavinin başarısı 3-7 gün sonra yapılan ilk kontrolde değerlendirilmektedir(102, 104, 105).

LFK, retinanın net görülemediği durumlarda (örneğin vitreus hemorajisi, kornea ödemi veya yoğun katarakt) etkili olmayabilir. Ayrıca, zon 1'de ROP ve A-ROP vakalarında LFK'ya alternatif tedavi yöntemleri gündeme gelebilir(106).

Sonuç olarak, LFK tedavisi, ROP'un ilerlemesini engellemede etkili bir yöntem olarak klinik uygulamalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak, komplikasyon riskleri ve uygulama sınırlamaları göz önünde bulundurularak her hasta özelinde uygun tedavi stratejisi belirlenmelidir.

2.9.3. Anti-VEGF Tedavi

Hastalık patogenezindeki önemli rolü ve anti-VEGF ajanlarının diğer oküler neovasküler bozuklukların tedavisindeki büyük başarısı, ROP'ta da VEGF inhibisyonu arayışlarını ortaya çıkardı. Prospektif, randomize kontrollü bir klinik çalışma olan Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP) klinik çalışması bevacizumab kullanılarak VEGF inhibisyonunun akut zon 1, tip 1 ROP'ta etkili olduğunu kanıtlamıştır(107, 108). RAINBOW (Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurity With Retinopathy of Prematurity) çalışmasında diod lazere kıyasla iki ranibizumab dozunun (0,2 ve 0,1 mg) etkinliği araştırılmıştır. 87 merkezden 225 hastanın dahil olduğu çalışma birincil sonucuna (aktif ROP olmaması ve tedavi sonrası 24. haftada olumsuz yapısal sonuç olmaması) ulaşamamış olsa da, 0,2 mg ranibizumab alan bebekler lazer veya 0,1 mg doz ile karşılaştırıldığında olumsuz yapısal sonuç açısından en düşük riske sahip olmuştur. Tedavi başarısı intravitreal yüksek doz ranibizumab, düşük doz intravitreal ranibizumab ve lazer fotokoagülasyonda sırasıyla %80, %75 ve %66 olarak bulunmuştur (40, 109).

ROP'ta anti-VEGF kullanımının bir faydası da lazer fotokoagülasyon sonrası 1-2 hafta süren yanıtın aksine, genellikle 24-48 saat içinde görülen hastalığın hızlı bir şekilde gerilemesidir. BEAT-ROP grubundaki hastaların uzun dönem takibinde, bevacizumab ile tedavi edilen prematüre bebeklerin sadece %1,7'sinde şiddetli miyopi görülürken, lazerle tedavi edilenlerde bu oran %36,4 olmuştur(110, 111).

Akut dönemde anti-VEGF kullanımının çeşitli avantajları vardır. Bunlar anti-VEGF tedavinin topikal anestezi altında hızlıca uygulanabilen bir prosedür olması, hızlı etki göstermesi, tedavinin uygulanabilirliğinin lazere göre daha kolay olması, hızlı öğrenme eğrisi olması, üst düzey ekipman gerektirmemesi avantajlarıdır. Bununla birlikte birincil olarak anti-VEGF uygulanmış bebeklerde %5 ile %93 arasında değişen oranlarda ek tedavi bildirilmiştir(40, 89, 112-117). Anti-VEGF sonrası birincil tedaviye yanıtsızlık, paradoksal fibrotic reaksiyon gelişmesi, hafif düzeyde reaktivasyon, tedavi gerektiren reaktivasyon, profilaktik amaçlar, floresein anjiyografide sızıntı ek tedavi endikasyonlarıdır. Güncel pratik uygulamada anti-VEGF tedaviden sonra önemli bir oranda lazer tedavisi ihtiyacı olabilmektedir. Birincil olarak anti-VEGF uygulanmış gözlerde 60. Postmenstrüel haftadan sonra PAR sıklıkla görülen bir bulgudur (118). Bununla birlikte son yıllarda florosein anjiyografi ile yapılmış çalışmalarda, PAR'ın sadece anti-VEGF uygulanmış gözlerde değil, anti-VEGF uygulanmamış gözlerde de çok yüksek oranda bulunabileceğini ve bir gözüne daha şiddetli ROP hastalığı sebebi ile anti-VEGF uygulanmış bebeklerin, spontan regrese olmuş diğer göz ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, spontan regrese olan göz ile anti-VEGF ile tedavi edilmiş gözün bulgularının benzer olduğu bildirilmiştir(85, 119).

Anti-VEGF sonrası katarakt, retinal hemoraji, vitre içi hemoraji, göz içi basıncında yükselme, retina dekolmanı, endoftalmi takip sürecinde görülebilir(120). Sekiz saat kadranından fazla şiddetli evre 3 ya da evre 4'e ilerlemiş olgularda anti-VEGF enjeksiyonunun uygulanması, fibrotik dokunun kontraksiyonuyla ilişkili olarak "crunch fenomeni" olarak adlandırılan bir duruma yol açabilir. Bu fenomen, retina dekolmanının hızla ilerlemesine ve evre 5'e dönüşmesine neden olabilir. Bu sebeple, enjeksiyonun doğru zamanda gerçekleştirilmesi kritik öneme sahiptir. Postmenstrüel 36-40. haftalar arasında artış gösteren ve doğal VEGF antagonisti Transforming Growth Factor Beta (TGF-β)'nın etkisi, anti-VEGF uygulaması sonrası daha baskın hale gelerek bu durumu tetikleyebilir(121).

VEGF'nin normal retinal vasküler gelişim ve ROP patogenezindeki ikili rolü, ROP regresyonu için gereken optimal dozun belirlenmesinde, ancak hastalık gerilediğinde gerekli gelişimsel anjiyogenezin gerçekleşmesine izin verilmesinde bir zorluk teşkil etmektedir. BEAT-ROP çalışmasında ve yayınlanan vaka serilerinin

çoğunda 0,625 mg/0,025 ml'lik bir doz kullanılmıştır. İntravitreal bevacizumab sonrası sistemik VEGF baskılanması ve bunun organ gelişimindeki kritik rolü nedeniyle, anti-VEGF dozunun kademeli olarak düşürülmesi araştırılmıştır(122, 123). Nitekim 0,031 mg kadar düşük bir bevacizumab dozunun bile tip 1 ROP için etkili olduğu, ancak tam gerileme için birden fazla tedavi gereksinimini ortaya çıkardığı gösterilmiştir(112). İlginç bir şekilde, RAINBOW'da 0,2 veya 0,1 mg ranibizumabın intravitreal uygulamasından sonra plazma VEGF seviyeleri düşmemiştir, bunun nedeni muhtemelen molekülün sistemik dolaşımdan daha hızlı temizlenmesidir(124). Bu durum, anti-VEGF tedavisinden sonra olumsuz nörogelişimsel sonuçlara ilişkin endişeler açısından büyük önem taşımaktadır(125, 126). Bununla birlikte güncel bir meta-analizde intravitreal bevasizumab uygulamamın nörogelişimsel açıdan olumsuz bir etkiye yol açtığına dair kesin kanıt olmadığı bildirilmiştir(127).

Özet olarak, iki randomize klinik çalışma da dahil olmak üzere giderek artan literatür, anti-VEGF ajanların posterior zon 1, tip 1 ROP ve A-ROP'ta öncelikli olarak uygulanması gereken bir tedavi olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, anti-VEGF enjeksiyonları aşağıdaki klinik senaryolarda özellikle yararlı olabilir:

- Lazer tedavisi için retinanın görülmesini güçleştirecek durumların varlığı: Pupil dilatasyonunun yetersiz (rijit pupilla) olduğu gözler, lens ya da kornea opasitesi, vitreusun hemorajik veya bulanık olduğu durumlar

- A-ROP, zon 1 ROP veya posterior zon 2 ROP

- Entübasyon ve lazer tedavisi için genel anesteziyi tolere edemeyen bebekler

- Evre 4A/4B'ye ilerlemiş vasküler olarak aktif gözlerde preoperatif yardımcı ajan olarak

- Lazer tedavisi için herhangi bir sebeple genel anestezi alamayacak veya genel anestezi verilemeyecek bebekler

-Periferal Zon 2'de Tip 1 ROP(128, 129).

- Olgu serilerinde sınırlı traksiyonel retinoskizis ve Evre 4A'lı gözlerde anti-VEGF tedavinin uygulanabilirliğini bildiren yayınlar mevcuttur(129-131).

2.9.4. Cerrahi Tedavi

Retinal ablasyon ROP vakalarının çoğunda etkili olsa da bazı gözler etkili lazer ablasyonundan sonra bile retina dekolmanına ilerleyecektir(132).ROP'ta retina dekolmanı en sık traksiyoneldir ve ridgeden kaynaklanır. Cerrahi hedef, fibröz proliferasyondan kaynaklanan traksiyonu kesmektir.

ROP ile ilişkili dekolmanda müdahalenin türü dekolmanın ciddiyetine göre değişir. Ekstramakuler retina dekolmanı (evre 4A ROP) için hedef, bozulmamış veya minimal bozulmuş bir arka kutup, total retinal yatışıklık ve lens ile merkezi fiksasyon görüşünün korunmasıdır. Evre 4A ROP tedavisinde skleral çökertme ve vitrektomi kullanılmaktadır(133, 134). Evre 4A ROP için skleral çökertmenin dezavantajları belirgin anizometropik miyopi ve gözün büyümeye devam edebilmesi için skleral bandın çıkarılması için ikinci bir müdahalenin gerekmesidir(135). Lens koruyucu vitrektomi, fibröz proliferasyondan kaynaklanan transvitreal traksiyonu doğrudan ele alarak ROP'un evre 4A'dan evre 4B veya 5'e ilerlemesini durdurabilir ve günümüzde en sık tercih edilen yöntem haline gelmiştir(136).

Cerrahiden önce, neovaskülarizasyon ve plus hastalığının kontrol altına alınmasının, operasyon sırasında kanama kontrolünü kolaylaştırabileceği, cerrahi başarı oranını artırabileceği ve ameliyat sonrası nüks riskini azaltabileceği belirtilmiştir. Bu doğrultuda, avasküler alanlara lazer fotokoagülasyon tedavisinin uygulanmasının ardından cerrahi planlamanın yapılması önerilmektedir(137). Bazı Evre 4A olgularında lazer tedavisi ile progresyonun durdurabileceğini gösteren olgu serileri literatürde bildirilmiştir(131, 138).

Makulayı içeren traksiyonel retina dekolmanı (evre 4B ROP) için cerrahi, retinal distorsiyonu en aza indirmek ve total dekolmanı (evre 5) önlemek için yapılır(139). Fonksiyonel hedef ambulatuvar görmedir. Evre 4A'nın ötesindeki dekolmanlar için görsel sonuç oldukça zayıftır. Bazı evre 5 ROP olgularında vitrektomi ile anatomik başarı sağlanabilme ihtimali bildirilmiştir (140).Lensektomi ile vitrektominin kombine uygulaması, lensin posterioruna uzanan traksiyonlar ve adezyonlar nedeniyle lens koruyucu cerrahi uygulanamayan evre 4B ve evre 5 ROP vakalarında önerilmektedir(141). Evre 5 hastalarda ameliyat sonrası prognoz kötü olabileceğinden, cerrahi öncesinde ailenin ayrıntılı bilgilendirilmesi önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan elde edilen verilerin retrospektif olarak analiz edilmesi ile yürütülmüştür. Çalışma tek merkezli retrospektif ve gözlemsel karşılaştırmalı vaka serisidir. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır, onay numarası KAEK/2024.02.33'tir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır.

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Prematüre Retinopati polikliniğinde 1 Ocak 2023-31 Aralık 2023 tarihleri arasında ROP muayenesi yapılmış olması.
2. <37 Postmentrüel haftadan önce doğmuş olmak (36+6 haftalık bebekler dahil edilmiştir).
3. 2023 yılı içerisindeki ilk ROP muayenesi yapıldığında, bebeğin o esnadaki yaşının 60. postmenstrüel haftadan önce yapılmış olması.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Bebeğin DH'sinin ≥37 hafta olmasına rağmen ROP muayenesinin istenmiş ve yapılmış olması.
2. Bebeğin DH'sinin ≤37 hafta olmasına rağmen, kesin tanısı konulmuş ROP dışı pediatrik dönemde retinal patolojiye yol açan bir hastalık olması (FEVR, PHPV)
3. Çalışmanın yapıldığı ROP polikliniğine başvurmadan önce başka bir merkezde ROP nedeniyle tedavi edilmiş olmak.

Dahil edilen hastaların 2023 yılı içerisindeki klinik uygulamaları Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi, ICROP 2021 raporu ve ETROP 2003 kılavuzları doğrultusunda yapılmıştır(8, 21, 82). Bu araştırma için, retrospektif olarak inceleme yapılan dönemde, yapılan muayenelerde ROP hastalığının

sınıflaması ICROP 2021 kılavuzuna göre, tedavi endikasyonu ETROP 2003 ve ICROP 2021 kılavuzlarına göre, ROP muayenesi yapılan bebeklerin takip aralıkları Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesine göre oluşturulmuştur.

Evre 1,2 ve Evre 3 ROP saptanan bebekler ROP gelişen bebekler olarak sınıflandırıldı. Tip 1 ROP veya A-ROP gelişen bebekler TG-ROP olarak sınıflandırıldı. Tip 1 ROP veya A-ROP bulguları birlikte olan gözler Hibrid TG-ROP olarak sınıflandırıldı. Evre 4-5 ROP gelişen bebekler ileri Evre ROP olarak sınıflandırıldı.

Doğum haftası = Gestasyonel hafta; Postmenstürel Hafta= Doğum Haftası+ Postnatal Hafta olarak hesaplandı. Yazılı metinde aksi belirtilmedikçe tüm haftalar postmenstrüel hafta olarak belirtildi. Yaş olarak postnatal yaş belirtilmek istendi ise postnatal olarak mutlaka belirtildi.

Bebeklerin doğum ağırlığı (DA), doğum haftası (DH), doğum yaptığı hastane ve türü, YYBÜ'de kaldığı hastane ve türü, YYBÜ yatış süresi, ilk muayene haftası, ROP gelişme durumu ve lateralitesi, ilk ROP saptandığı hafta, en şiddetli ROP gelişme haftası ve kaçıncı günde geliştiği, en şiddetli ROP evresi, A-ROP ve Tip 1 ROP gelişim sıklığı, tedavi gerektiren ROP (TG-ROP) gelişimi ve lateralitesi, gözlere uygulanan ilk tedavi yöntemi, tedavi haftası, muayeneler sonucunda retinal vasküler matürasyonun tamamlanma durumu, toplam muayene sayısı, toplam transport eşliğinde muayene sayısı, merkezimize başvurmadan önceki ROP muayenesi sayısı, bebeğin ROP muayenesinin tamamlanıp tamamlanmadığı, basmadan beyaz ve nazolakrimal kanal tıkanıklığı saptanma durumu retrospektif olarak incelendi.

Bebeklerin prematürelik derecesi dünya sağlık örgütünün belirlemiş olduğu doğum haftası kriterlerine göre 4 ana kategoride incelendi(142). 28. gestasyonel haftadan önce doğan bebekler ileri derece preterm, 28. gestasyonel hafta ve sonrasından başlayıp <32. gestasyonel haftaya kadar doğanlar erken preterm, 32. ve 33. gestasyonel haftada doğanlar orta derece preterm, 34. 35. ve 36. gestasyonel haftada doğanlar geç preterm olarak sınıflandırıldı.

İleri derece preterm bebekler <28. Gestasyonel haftadan doğan bebekler ve <24. gestasyon haftası ve ≥ 24 hafta olmak üzere iki alt grupta, orta derece preterm

bebekler 32. (+0 ile +6 arası) ve 33. (+0 ile +6 arası) haftada doğanlar olmak üzere iki alt grupta ve geç preterm bebekler 34.(+0 ile +6 arası), 35.(+0 ile +6 arası) ve 36.(+0 ile +6 arası) haftada doğanlar olmak üzere 3 alt grupta incelendi.

YYBÜ'ler eğitim kliniği olan ve olmayan olmak üzere iki grupta incelendi. Bünyesinde çocuk hastalıkları ve veya yenidoğan yandal asistan eğitimi verilen üniversite, özel üniversite ve eğitim-araştırma hastanelerinin YYBÜ'leri grup 1 YYBÜ olarak, bünyesinde çocuk hastalıkları ve/veya yenidoğan yandal asistan eğitimi verilmeyen devlet hastaneleri ve özel hastaneler ise grup 2 YYBÜ olarak sınıflandırıldı. Grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastaneler Grup 1 hastane, grup 2 YYBÜ'lerin bulunduğu hastaneler de Grup 2 Hastane olarak kabul edildi.

Çalışmanın yapıldığı hastanenin YYBÜ'sü iç YYBÜ, diğer hastanelerin YYBÜ'sü dış YYBÜ olarak sınıflandırıldı.

Grup 1 ve Grup 2 YYBÜ arasında DA ortalaması, DH ortalaması, ROP gelişme sıklığı, en şiddetli ROP hastalığı evresi, TG-ROP gelişim sıklığı karşılaştırıldı.

Çalışma için sadece çalışmanın yapıldığı merkezde yapılmış olan ROP muayene notları değerlendirildi. Hastaların çalışma hastanesi ROP polikliniğine başvurusundan önceki yapılmış olan muayenelerde konulmuş olan tanılar analize tabi tutulmadı. Sadece çalışma hastanesi ROP polikliniğinde tedavi kararı verilen ve tedavi uygulanan bebekler TG-ROP olarak kabul edildi. Çalışma hastanesine başvurudan önce tedavi edilmiş bebekler TG-ROP kategorisi içerisinde değerlendirilmedi. TG-ROP gelişen bebeklerde her iki YYBÜ türü arasında DA, DH ve tedavi haftası karşılaştırıldı.

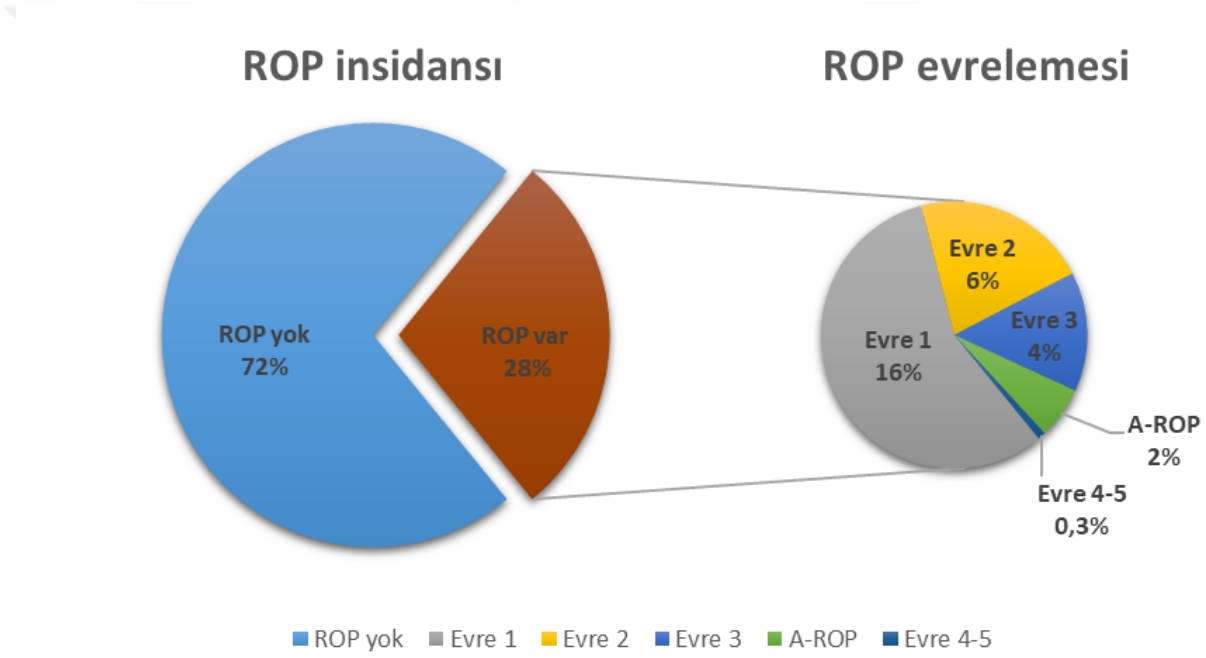
3.1.İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Science) 18 paket programı kullanılarak analiz yapılmıştır. İleri derece preterm, erken preterm, orta preterm ve geç preterm bebeklerde ayrı ayrı olmak üzere ROP gelişme sıklığı, tedavi gerektiren ROP gelişme sıklığı ve sekelli ROP gelişme sıklığı, hastane grupları arasında karşılaştırılmıştır. Parametrik veriler ortalama değer ± standart sapma (Q1-

Q3) şeklinde verilmiştir. Non-parametrik veriler median (Q1-Q3) şeklinde verilmiştir. Q1-Q3 sırasıyla 25. Ve 75. persantildir. Non-parametrik verilen Mann-Whitnay U testi ile parametrik verilerin dependent t testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı için $p<0,05$ seviyesi anlamlı olarak kabul edildi

4. BULGULAR

2023 yılı içerisinde, 109 farklı hastanede doğmuş, 89 farklı YYBÜ ünitesinde hospitalize olmuş 1129 bebeğe, merkezimizde ROP taraması yapıldığı saptandı. Çalışmaya katılan 1129 bebekten 318'inde (%28,1) ROP hastalığı gelişirken 811 bebekte (%71,8) ROP gelişmemiştir. 181 (%16,03) bebekte Evre 1 ROP, 68 bebekte (%6,02) Evre 2 ROP, 46 bebekte (%4,07) Evre 3 ROP, 20 bebekte (%1,77) Agresif ROP, 2 bebekte Evre 4 (%0.18), bir bebekte Evre 5 ROP (%0.09) geliştiği saptandı.



Şekil 8. Bebeklerde ROP İnsidansı ve Evre Dağılımının Gösterimi

Toplam 1129 bebek üzerinde yapılan çalışmada, bebeklerin doğum haftası ortalaması 33,54 ± 2,76 (32,21-35,57), doğum ağırlığı ortalaması 2120,72 ± 642,98 (1710,00-2520,00) gr olarak bulundu. 1106 bebeğin ortalama YYBÜ yatış süresi 27,76 ± 29,83 (11,00-30,00) gündü. ROP tespit edilen 318 bebeğin en şiddetli ROP gelişme günü ortalaması 51,96 ± 24,76 (31,99-63,24) olarak bulundu.

Merkezimizde tarama yapılan 1129 bebeğin ilk ROP muayene hafta ortalaması 39,47 ± 3,13 (38,00-40,57) haftaydı. Merkezimizdeki son ROP muayenesiortalaması44,59 ± 10,06 (40,00-44,71) haftasında idi. İlk ROP saptandığı

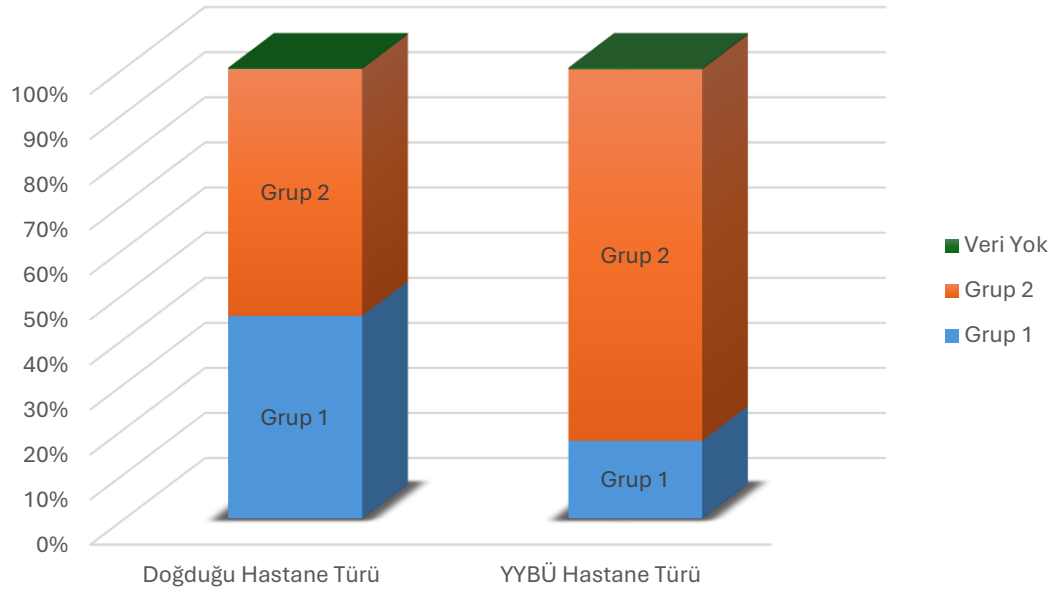
hafta ortalaması 37,62 ± 4,18 (36,14-39,71) olarak belirlendi. En şiddetli ROP saptandığı hafta ortalaması 38,74 ± 2,70 (37,24-40,28) olarak bulundu. 60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısı 3,24 ± 4,34 (1,00-3,00) iken, matürasyon tamamlanana kadar yapılan muayene sayısı 3,41 ± 4,87 (1,00-3,00) olarak belirlendi.

58 bebeğin ilk ROP muayenesi 45 ve üzeri postmenstürel haftada yapılmıştı. 58 bebeğin DH ortalaması 33,89 ± 2,45; DA ortalaması 2137,79 ± 568,90 gr idi. 790 bebeğin ilk ROP muayenesi 38 haftanın üstünde, 45 haftanın altında yapılmıştı. 790 bebeğin DH ortalaması 34,46 ± 2,13; DA ortalaması 2282,76 ± 594,72 gridi. 280 bebeğin ilk ROP muayenesi 38 haftanın altında yapılmıştı. 280 bebeğin DA ortalaması 1659,61 ± 562,59; DH ortalaması 30,88 ± 2,68 hafta idi.

İç YYBÜ'de yatmış 11 bebeğin iç YYBÜ'de yatarken yapılan muayene sayısı ortalaması 11,00 ± 5,60; medianı 12 (6,00-14,00); dış YYBÜ'deki yatmış ve merkezimize başvurmadan dış YYBÜ'de yatmakta iken yatmakta olduğu YYBÜ'de ROP muayenesi yapıldığı bildirilen 64 bebeğin, dış YYBÜ'de yapılmış muayene sayısı ise ortalama 4,01 ± 3,38 medianı 3(2,00-5,75) olarak hesaplandı.

103 bebeğin, dış YYBÜ'de yatmakta iken, ROP polikliniğine konsültasyon amaçlı transport ekibi eşliğinde getirildiği görüldü. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 103 bebeğin ortalama nakil sayısı 5,32 ± 5,80 (1,00-7,00) kez olarak tespit edildi.

Tüm bebekler 98 farklı hastanede doğmuş ve 90 farklı YYBÜ ünitesinde yatmış idi. 508 bebek (%45,0) grup 1 YYBÜ'nün bağlı olduğu hastanede doğarken, 618 bebek (%54,7) grup 2 YYBÜ'nün bağlı olduğu hastanede doğmuştu. Üç bebeğin (%0,3) doğduğu hastane bilgisine ulaşılamadı. ROP taraması yapılmış 1129 bebek içerisinden, 195 bebek (%17,3) grup 1 YYBÜ'de hospitalize edilmiş iken, 930 (%82,4) bebek grup 2 YYBÜ'de hospitalize edilmiş idi, dört bebeğin (%0,4) YYBÜ bilgisine ulaşılamadı.



Şekil 9. Bebeklerin Doğduğu ve YYBÜ Hastane Türü Dağılımı

(Grup 1: Bünyesinde eğitim kliniği olan hastaneler Grup 2: Bünyesinde eğitim kliniği olmayan hastaneler)

Tüm bebekler içerisinde grup 1 YYBÜ'nün bulunduğu hastanelerde doğmuş 505 bebeğin içerisinden 181 (%35,8) bebeğin YYBÜ hospitalizasyonu grup 1 YYBÜ'de gerçekleşirken, 324 (%64,1) bebek grup 2 YYBÜ'lere sevk edilerek, YYBÜ hospitalizasyonu grup 2 YYBÜ'de gerçekleşmiştir. İleri derece preterm, erken preterm, orta preterm ve geç preterm alt gruplarında grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğan bebeklerin en az %50'si grup 2 YYBÜ'lere sevk edilmiştir. Tüm bebekler içerisinde grup 2 YYBÜ'nün bulunduğu hastanelerde doğmuş 615 bebeğin 13'ü (%2,1) grup 1 YYBÜ'lere sevk edilerek yoğun bakım süreci grup 1 YYBÜ'lerde gerçekleşmiş olup, 602 (%97,8) bebek doğdukları hastanenin YYBÜ'sü olan grup 2 YYBÜ'lerde hospitalize olmuştur. İleri derece preterm, erken preterm, orta preterm ve geç preterm alt gruplarında grup 2 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğan bebeklerin en fazla %5'i grup 1 YYBÜ'lere sevk edildiği, en az %95'inin doğdukları hastane grubu YYBÜ'sünde kaldıkları izlendi.

Grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastaneler 21 farklı hastaneden, 77 farklı hastane grup 2 YYBÜ'lerin bulunduğu hastaneleri oluşturmaktaydı. Grup 1 YYBÜ'ler ise 15 farklı hastanenin YYBÜ ünitesinden oluşmaktaydı. Grup 2 YYBÜ'ler ise 75 farklı hastanenin YYBÜ ünitesinden oluşmaktaydı.

Tablo 2. Bebeklerin doğduğu hastane ve YYBÜ türüne göre karşılaştırılması

	Tüm Bebekler(n=1120)		İleri preterm bebekler (n=63)		Erken Preterm Bebekler (n=151)		Orta Preterm Bebekler (n=229)		Geç Preterm Bebekler (n=674)	
	YYBÜ grup 1	YYBÜ grup 2	YYBÜ grup 1	YYBÜ grup 2	YYBÜ grup 1	YYBÜ grup 2	YYBÜ grup 1	YYBÜ grup 2	YYBÜ grup 1	YYBÜ grup 2
YYBÜ grup 1'in bulunduğu hastanede doğan bebekler	181[a]	324[b]	22[a]	24[b]	32[a]	54[b]	22[a]	83[b]	105[a]	163[b]
YYBÜ grup 2'nin bulunduğu hastanede doğan bebekler	13[c]	602[d]	1[c]	19[d]	0[c]	65[d]	1[c]	123[d]	11[c]	395[d]

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi;[a]: YYBÜ grup 1'in bulunduğu hastanede doğup, grup 1 YYBÜ'de hospitalize olmuş bebekler; [b]:YYBÜ grup 1'in bulunduğu hastanede doğup, grup 2 YYBÜ'de hospitalize olmuş bebekler; [c]:YYBÜ grup 2'in bulunduğu hastanede doğup, grup 1 YYBÜ'de hospitalize olmuş bebekler; [d]:YYBÜ grup 2'in bulunduğu hastanede doğup, grup 2 YYBÜ'de hospitalize olmuş bebekler

ROP saptanan 318 bebeğin 32'sinde (%10,06) tek gözde ROP saptanırken, 286 bebekte (%89,93) her iki gözde ROP saptanmıştır. En şiddetli plus seviyesi 14 bebekte (%1,2) preplus, 70 bebekte (%6,2) plus iken,1045 bebekte (%92,6) plus ve preplus hastalığa saptanmadı.

204 bebeğe postnatal 28.günde veya daha erken ROP muayenesi yapıldığı görüldü. Bu 204 bebek içerisinden 31 bebekte ilk muayenede en az Evre 1 ROP görüldü.

TG-ROP Gelişen Bebekler

ROP taraması yapılmış, 1129 bebek arasında, bebeklerin 1056'sında (%93,5) tedavi gerektiren herhangi bir durum saptanmazken, 73 bebekte (%6,5) tedavi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. TG-ROP gelişen bebeklerde en şiddetli ROP postnatal 68 ± 25 günde (min-max; 31- 148) iken geliştiği izlendi.

TG-ROP gelişen bebeklerin 52'sinde (%4,6) Tip 1 ROP, 11'inde (%1,0) A-ROP, 7'sinde (%0,6) hibrid ROP ve 3'ünde (%0,3) ileri Evre ROP Evre 4 ve üzeri ROP tespit edilmiştir. Tedavi gerektiren ROP (TG-ROP) olan 73 bebekten 52'si (%71,2) tedavi gerektiği dönemde YYBÜ'de yatmakta iken, 21'i (%28,8) taburcu edilmiş durumdaydı. TG-ROP saptanan bebeklerin 7'sinde (%9,6) tek taraflı TG-ROP gelişimi saptanırken, 66'sında (%90,4) çift taraflı TG-ROP gelişimi gözlenmiştir. Tek taraflı TG-ROP gelişen 7 bebeğin, tedavi gerektirmeyen diğer gözlerinde de en az Evre 1 ROP gelişmiş idi.

Sağ göze uygulanan ilk tedavi 6 gözde (%8,8) lazer tedavisi, 61 gözde (%89,7) göz içi anti-VEGF enjeksiyon tedavisi iken bir gözde (%1,5) kombine lazer ve anti-VEGF tedavi uygulandı. Sol göze uygulanan ilk tedavi 9 gözde (%13,0) lazer tedavisi, 60 gözde (%87,0) göz içi anti-VEGF enjeksiyon tedavisi uygulandı.

Bir tanesi tek taraflı iki tanesi çift taraflı olmak üzere toplam üç bebekte (%4,1) evre 4 ve üzeri ileri evre ROP saptanırken, ileri Evre ROP ilk başvuru esnasında saptandı. İleri Evre ROP saptanan bebeklerin biri çift taraflı Evre 5 ROP, biri çift taraflı Evre 4 ROP, biri tek taraflı Evre 4 diğer gözü TG-ROP aşamasında başvurmuş idi.

Tip 1 ROP veya A-ROP aşamasında tedavi edilen 70 bebekte (%95,9) ileri evre ROP gelişimi izlenmedi.

Retinal Vasküler Matürasyon

ROP taraması yapılmış 1129 bebek içerisinden, 937 bebekte (%82,9) 60. Postmenstürel haftaya kadar retinal vasküler matürasyon tamamlanmış olup, 192 bebekte (%17,1) ise 60. Haftaya kadar retinal vasküler matürasyon tamamlanmamıştır. 192 bebeğin 67'sinde (%34,8) takiplere devam edilirken, 124 bebek (%65,2) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkmıştır.

ROP taraması yapılmış 1129 bebek içerisinden, 87 bebek (%7,7) kliniğimize gelmeden önce dış merkezde ROP muayenesi olurken, 1042 bebek (%92,3) ilk muayenesini kliniğimizde olmuştur.

ROP Taraması Esnasında Saptanan Ek Oküler Durumlar

Muayeneler esnasında bir bebekte (%0,1) tek taraflı basmadan beyaz, 8 bebekte (%0,7) çift taraflı basmadan beyaz saptanırken 1120 bebekte (%99,2) basmadan beyaz saptanmamıştır. 10 bebekte (%0,9) ROP hastalığı olmadan tek taraflı periferal hemoraji, bir bebekte (%0,1) ROP olmadan çift taraflı periferal hemoraji, bir bebekte (%0,1) ROP olmadan tek taraflı arka kutup hemorajisi saptandı. 33 bebekte (%2,9) tek taraflı Nazolakrimal kanal (NLK) tıkanıklığı, 24 bebekte (%2,1) çift taraflı NLK tıkanıklığı saptanırken 1072 bebekte (%95,0) NLK tıkanıklığına rastlanmadı.

4.1. ROP Gelişen Bebeklerde Lateraliteye Göre Sınıflandırma

4.1.1.Tek taraflı ROP gelişen bebekler

ROP gelişen 318 bebeğin 32'sinde tek taraflı ROP saptandı. Bu bebeklerin ortalama doğum haftası 32,6 ± 2,54 (30,6-34,9), ortalama doğum ağırlığı 1972,5 ± 620,9 (1545-2275), ortalama ilk ROP muayene haftası 39,18 ± 2,8 (37,7-40,1), ortalama son ROP muayene haftası 43,38 ± 3,9 (41,0-45,20), ilk ROP saptandığı hafta 39,62 ± 2,69 (38,07-40,82), en şiddetli ROP saptandığı hafta 39,62 ± 2,69 (38,07-40,82) olarak bulundu.

Tek taraflı ROP gelişen bebeklerde. 60. postmenstürel haftaya kadar ortalama muayene sayısı 2,8 ± 1,2 medianı ise 3(2-4) olarak tespit edildi. En şiddetli ROP gelişme günü ortalama 48,5 ± 23,5 (30,2-60,9) olarak bulundu.

Tek taraflı ROP gelişen 32 bebek, 17 farklı hastanede doğmuş idi. 32 bebeğin 18'i Grup 1 hastanelerde 14'ü grup 2 hastanelerde doğmuş idi. 32 bebek 20 farklı hastanenin YYBÜ'sünde kalmış idi. 32 bebeğin 4 tanesi grup 1, 28 tanesi grup 2 YYBÜ'de kalmış idi.

Tek taraflı ROP gelişen 32 bebeğin 31'inde en şiddetli ROP evresi evre 1 idi. Bir bebekte ise en şiddetli ROP olarak Evre 2 ROP gelişti. Hiçbir gözde plus ve

preplus saptanmadı. Tek taraflı ROP gelişen bebeklerin hiçbirinde kötü gözde TG-ROP gelişmedi.

7 bebek retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıktı. Bir bebekte tek taraflı basmadan beyaz, bir bebekte tek taraflı periferal hemoraji, iki bebekte tek taraflı nazolakrimal kanal tıkanıklığı saptandı.

4.1.2.Çift taraflı ROP gelişen bebekler

ROP gelişen 318 bebeğin 286'sında çift taraflı ROP saptandı. Çift taraflı ROP gelişen bebeklerin ortalama doğum haftası 31,17 ± 3,40 (28,35-34,00), ortalama doğum kilosu 1654,99 ± 670,00 (1096,25-2117,50) gram, yoğun bakımda kalma süresi ortalama 52,55 ± 45,72 (21,00-74,25) gün olarak bulundu.

İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 37,85 ± 2,89 (36,42-39,42), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması ise 53,94 ± 15,58 (43,00-61,00) olarak hesaplandı.

ROP saptanan bebeklerde ilk ROP'un tespit edildiği hafta ortalaması 37,54 ± 3,65 (36,00-39,46) olarak belirlendi. Transport ekibiyle nakledilen 83 bebekte nakil sayısı ortalama 6,28 ± 6,09 (2,00-8,00) olarak tespit edildi.

Çift taraflı ROP gelişen bebeklerde 60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısı ortalama 8,10 ± 6,37, medianı 6,00 (3,00-12,00), matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısı ise ortalama 8,75 ± 7,30, medianı 6,00 (3,00-13,00) olarak bulundu.

Tüm bebekler en şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması postnatal 52,35 ± 24,90 (32,04-63,98) olarak hesaplandı.

İç YYBÜ'de yatmakta olan 10 bebeğe yapılan ortalama muayene sayısı 11,6 ± 5,52 (6,75-15) olarak saptandı. Dış YYBÜ'de yatan bebeklerin 75'i kliniğimize gelmeden önce ROP muayenesi olmuştu. Bunların 55 tanesinin bize gelmeden önce yapılan muayene sayısı ortalama 4,25 ± 3,32 (2-6) olarak saptandı.

Çift taraflı ROP gelişen bebekler 60 farklı hastanede doğmuş, 57 farklı hastanenin YYBÜ'de kalmış idi. 286 bebeğin 129'u (%45,1) Grup 1 hastanelerde 155'i (%54,2) grup 2 hastanelerde doğmuş idi. İki bebeğin doğduğu hastane bilgisine

ulaşılamadı. 286 bebeğin 40 tanesi (%14,0) grup 1, 242 tanesi (%84,6) grup 2 YYBÜ'de kalmış idi. Dört bebeğin YYBÜ bilgisi mevcut değildi.

Çift taraflı ROP gelişen 286 bebeğin 150'sinde (%52,4) evre 1 ROP, 67 bebekte (%23,4) evre 2 ROP, 46 bebekte (%16,1) evre 3 ROP, iki bebekte (%0,7) evre 4 ROP, bir bebekte (%0,3) evre 5 ROP, 20 bebekte (%7,0) A-ROP saptandı. Çift taraflı ROP gelişen bebeklerin 13'ünde (%4,5) preplus, 70 bebekte ise (%24,5) plus hastalık gelişirken, 203 bebekte (%71,0) plus veya preplus hastalığa rastlanmadı.

Çift taraflı ROP gelişen bebeklerin 213'ünde (%74,5) tedavi gereksinimi olmadı. 52 bebekte (%18,2) tip 1 ROP, 11 bebekte (%3,8) A-ROP, 7 bebekte (%2,4) hibrid ROP, 3 bebekte (%1,0) evre4 ve üzeri ROP saptandı ve tedavi edildi. Tedavi edilen 73 bebeğin 52'si (%71,2) tedavi gerektiğinde YYBÜ'de yatmakta, 21 bebek ise (%28,8) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu.

Tedavi edilen 73 bebekten 7 bebekte (%9,6) tek taraflı TG-ROP, 66 bebekte (%90,4) çift taraflı TG-ROP gelişti.

Tedavi edilen 73 bebeğin 3 tanesinde (%4,1) ileri evre ROP saptandı. İleri evre ROP saptanan 3 bebekten 1 tanesinde tek taraflı ileri evre ROP, 2 tanesinde çift taraflı ileri evre ROP saptandı.

Çift taraflı ROP gelişen bebeklerden 121 bebeğin (%43,1) retinal vasküler matürasyonu 60.gestasyonel haftaya kadar tamamlanmazken, 160 bebeğin (%56,9) retinal vasküler matürasyonu 60.gestasyonel haftaya kadar tamamlandı. Çift taraflı ROP gelişen ve retinal vasküler matürasyonu 60.haftaya kadar tamamlanmayan 121 bebeğin 56'sı (%46,3) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 65 bebeğin (%53,7) takipleri ilerleyen haftalarda devam etmiştir.

Dış YYBÜ'de yatan 268 bebekten 75'i (%27,98) kliniğimize gelmeden önce dış merkezde ROP muayenesi olmuştur. Çift taraflı ROP saptanan 286 bebekten 2 tanesinde (%0,7) çift taraflı basmadan beyaz tespit edildi. Çift taraflı ROP saptanan 286 bebekten 16'sında (%5,6) tek taraflı nazolakrimal kanal (NLK) tıkanıklığı tespit edilirken, 11 bebekte (%3,8) çift taraflı NLK tıkanıklığı tespit edilmiştir.

Tablo 3. Tek Taraflı ve Çift Taraflı ROP Gelişen Bebeklerin Karşılaştırılması

	Tek Taraflı ROP	n	Çift taraflı ROP	n	P değeri
Bebek Sayısı	32		286		
Doğum Haftası	32,69 ± 2,54	32	31,17 ± 3,40	286	0,003
Doğum Kilosu	1972,5 ± 620,9	32	1654,99 ± 670,0	284	0,01
YYBÜ'de Kaç Gün Kaldı	32,59 ± 19,81	32	52,55 ± 45,72	278	0
İlk ROP Muayene Haftası	39,18 ± 2,80	32	37,85 ± 2,89	286	0,15
Son ROP Muayene Haftası	43,38 ± 3,94	32	53,94 ± 15,57	286	0
İlk ROP Saptandığı Hafta	39,62 ± 2,69	32	37,54 ± 3,65	286	0
En Şiddetli ROP saptandığı hafta	39,62 ± 2,69	32	38,64 ± 2,69	286	0,06
60. Haftaya kadar yapılan muayene sayısı	2,81 ± 1,23	32	8,10 ± 6,37	286	0
Matürasyon tamamlanana kadar yapılan muayene sayısı	2,81 ± 1,23	32	8,75 ± 7,30	282	0
En şiddetli ROP gelişme günü	48,52 ± 23,60	32	52,35 ± 24,90	281	0,391

4.2.Tedavi Gerektiren Bebeklerde YYBÜ Türüne Göre Sınıflandırma

4.2.1.Tedavi Gerektiren bebeklerde Grup 1 YYBÜ'de kalanlar

TG-ROP saptanan 73 bebeğin 13'ü Grup 1 YYBÜ'de hospitalize edilmişti. TG-ROP saptanan Grup 1 bebeklerde ortalama doğum haftası 25,53 ± 1,85 (24,28-27,0), ortalama doğum kilosu 780,76 ± 276,5 (612,5-877,5) gram, ortalama ilk ROP muayene haftası 34,03 ± 4,25 (30,5-36,64), ortalama son ROP muayene haftası 63,88 ± 16,43 (47,07-81,64), ilk ROP saptandığı hafta 34,19 ± 1,92 (33,0-34,92), en şiddetli ROP saptandığı hafta 37,54 ± 4,25 (34,64-40,14), 60. haftaya kadar olduğu muayene sayısının ortalaması 18,07 ± 4,60 medianı 18(13-22), matürasyon tamamlanıncaya kadar olduğu muayene sayısının ortalaması 19,69 ± 4,49 medianı 19(16,5-22,5), en şiddetli ROP gelişme günü postnatal 84,06 ± 28,24 (65,48-91,98) olarak saptandı.

İç YYBÜ'de hospitalize edilmiş beş bebeğe yapılan ortalama muayene sayısı 14,8 ± 5,26 medianı 14(10,5-19,5) olarak saptandı. Dış YYBÜ'de yatan bebeklerin 6'sı kliniğimize gelmeden önce ROP muayenesi olmuştu. Bunların 4 tanesinin bize

gelmeden önce yapılan muayene sayısı ortalama 7,5 ± 4,79 medianı 6,5(3,5-12,5) olarak saptandı. 5 bebek ortalama 10,6 ± 7,53, median8(6,5-16) kez transport ekibi eşliğinde transfer edildi.

TG-ROP saptanıp Grup 1 YYBÜ'de hospitalize edilmiş 13 bebek 5 farklı hastanede doğmuş olup, 4 farklı hastanenin YYBÜ'sünde kalmıştı. Bu 13 bebekten 2'sinde (%15,4) evre 2 ROP, 8'inde (%61,5) evre 3 ROP (10 bebek tip 1 ROP), 3'ünde (%23,1) A-ROP ve Tip 1 ROP bulguları birlikte tespit edilmiştir. Bu bebeklerin gözlerinde saptanan en şiddetli plus seviyesi bir bebekte (%7,7) preplus iken, 12 bebekte (%92,3) plus hastalık saptandı. En şiddetli plus seviyesi preplus olan bebek zon 1'de Evre 3 ROP sebebi ile Tip 1 ROP kabul edil

TG-ROP saptanıp Grup 1 YYBÜ'de kalan 13 bebeğin 10 tanesinde (%76,9) tip 1 ROP saptanırken, 3 bebekte (%23,1) Hibrid ROP saptandı. Bu bebeklerin 10 tanesi (%76,9) tedavi gerektiğinde YYBÜ'de yatmakta iken, 3 bebek (%23,1) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu. Bu bebeklerin sadece bir (%7,7) tanesinde tek taraflı TG-ROP gelişirken, 12 bebekte (%92,3) çift taraflı TG-ROP gelişti. Sağ göze uygulanan ilk tedavi iki hastada (%16,7) lazer iken, 10 hastada (%83,3) anti-VEGF tedavi uygulandı, bir hastanın sağ gözüne tedavi uygulanmadı. Sol göze uygulanan ilk tedavi üç hastada (%23,1) lazer iken, 10 hastada (%76,9) anti-VEGF tedavisi tercih edildi. Hiçbir hastada Evre 4 ve üzeri ileri evre ROP hastalığına rastlanmadı. Hiçbir hastada retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. 6 hasta (%46,2) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 7 hastanın (%53,8) takiplerine devam edildi. Hiçbir hastada basmadan beyaz ve ROP olmadan retinal hemoraji saptanmadı. Bir hastada (%7,7) tek taraflı NLK tıkanıklığı bulunurken, 12 hastada (%92,3) NLK tıkanıklığı saptanmadı.

4.2.2.Tedavi Gerektiren bebeklerde Grup 2 YYBÜ'de kalanlar

TG-ROP saptanan 73 bebeğin 60'ı Grup 2 YYBÜ'de kalmıştı. TG-ROP saptanıpGrup2 YYBÜ'lerde kalmış bebeklerde ortalama doğum haftası 28,59 ± 3,22 (26,00-30,96), ortalama doğum kilosu 1251,25 ± 597,97 (796,25-1653,75) gram, ortalama ilk ROP muayene haftası 36,59 ± 3,27 (34,42-38,17), ortalama son ROP muayene haftası 72,08 ± 19,07 (60,67-84,75), ilk ROP saptandığı hafta 35,64 ± 3,03

(33,74-37,28), en şiddetli ROP saptandığı hafta 37,76 ± 3,18 (35,21-39,75), 60. haftaya kadar olduğu muayene sayısının ortalaması 15,75 ± 6,30 medianı 15,00 (12,00-20,00), matürasyon tamamlanıncaya kadar olduğu muayene sayısının ortalaması 18,03 ± 7,29 medianı 17,00 (15,00-21,00) olarak saptandı. En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalama 64,20 ± 23,02 (44,94-84,73) olarak hesaplandı.

Dış YYBÜ'de yatmış bebeklerin 39'unun kliniğimize gelmeden önce ROP muayenesi olduğu tespit edildi. Bunların 28'inin bize gelmeden önce yapılan muayene sayısı ortalama 4,42 ± 3,15 medianı 3,50 (2,00-6,00) olarak bulundu. Ayrıca 51 bebek ortalama 7,21 ± 6,14 medianı 5,00 (3,00-10,00) kez transport ekibi eşliğinde transfer edildi.

TG-ROP saptanıp Grup 2 YYBÜ'de kalan 60 bebek 20 farklı hastanede doğmuş olup, 23 farklı hastanenin YYBÜ'sünde kalmıştı. Bu 60 bebekten 7'sinde (%11,7) evre 2 ROP, 33'ünde (%55,0) evre 3 ROP, 2'sinde (%3,3) evre 4 ROP, bir tanesinde (%1,7) evre 5 ROP, 17'sinde (%28,3) A-ROP tespit edilmiştir. Bu bebeklerin gözlerinde saptanan en şiddetli plus seviyesi bir bebekte (%1,7) preplus iken, 58 bebekte (%98,3) plus hastalık saptandı.

TG-ROP saptanıp Grup 2 YYBÜ'de kalan 60 bebeğin 42 tanesinde (%70,0) tip 1 ROP saptanırken, 11 bebekte (%18,3) A-ROP, 4 bebekte (%6,7) Hibrid ROP, 3 bebekte (%5,0) evre 4 ve üzeri ROP saptandı. Bu bebeklerin 42 tanesi (%70,0) tedavi gerektiğinde YYBÜ'de yatmakta iken, 18 bebek (%30,0) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu. Bu bebeklerin altısında (%10,0) tanesinde tek taraflı TG-ROP gelişirken, 54 bebekte (%90,0) çift taraflı TG-ROP gelişti. Sağ göze uygulanan ilk tedavi dört hastada (%7,1) lazer, 51 hastada (%91,1) anti-VEGF tedavi iken bir hastada (%1,8) lazer ve anti-VEGF tedavi aynı seansta kombine olarak uygulandı. Dört hastanın sağ gözüne tedavi uygulanmadı. Sol göze uygulanan ilk tedavi altı hastada (%10,7) lazer iken, 50 hastada (%89,3) anti-VEGF tedavisi tercih edildi. Dört hastanın sol gözüne tedavi uygulanmadı.

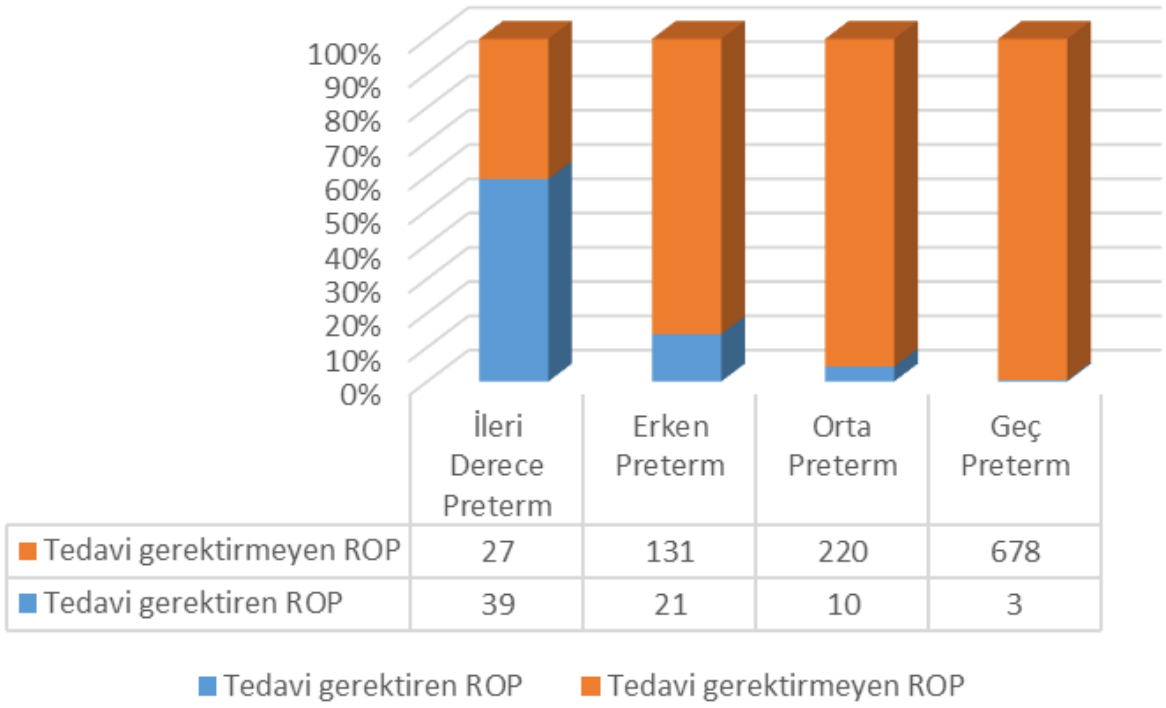
Üç hastada (%5,0) Evre 4 ve üzeri ileri evre ROP saptanırken, ileri evre ROP tespit edilen hastalar ROP vitreoretinal cerrahisi yapılan merkeze konsülte edildi.

Bir hastada (%1,6) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlandı, 59 hastada (%98,4) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. 16

hasta (%27,1) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 43 hastanın (%72,9) takiplerine devam edildi. Dış YYBÜ'de yatmış bebeklerden 38 tanesi (%63,3) bizim kliniğimize gelmeden ROP muayenesi olmuşken, 22 bebek (%37,7) bizim kliniğimize gelmeden ROP muayenesi olmamıştı. Hiçbir hastada basmadan beyaz ve ROP olmadan retinal hemoraji saptanmadı. Bir hastada (%1,7) çift taraflı NLK tıkanıklığı bulunurken, 59 hastada (%98,3) NLK tıkanıklığı saptanmadı.

Tablo 4. TG-ROP saptanan bebeklerin YYBÜ türüne göre karşılaştırılması

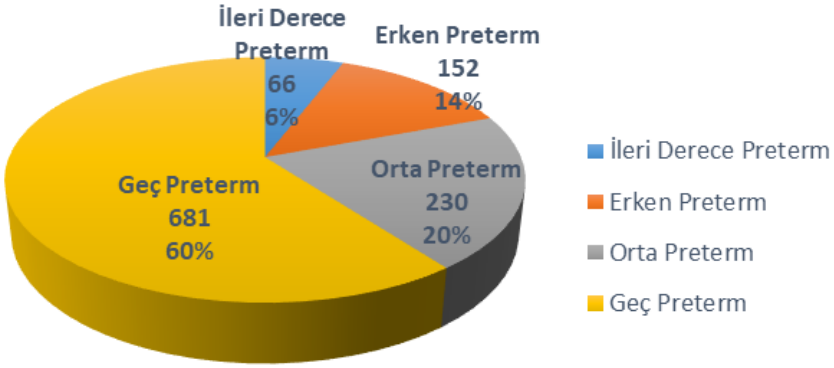
	Grup 1 YYBÜ	n	Grup 2 YYBÜ	n	P Değeri
Bebek Sayısı	13		60		
Doğum Haftası	25,54 ± 1,86	13	28,59 ± 3,23	60	0,000
Doğum Kilosu (gram)	780,77 ± 276,57	13	1251,25 ± 597,98	60	0,000
En Şiddetli ROP Saptandığı Hafta	37,55 ± 4,25	13	37,76 ± 3,18	60	0,864
60. Haftaya Kadar Yapılan Muayene Sayısı	18,08 ± 4,61	13	15,75 ± 6,31	60	0,138
Matürasyon Tamamlanana Kadar Yapılan Muayene Sayısı	19,69 ± 4,50	13	18,03 ± 7,30	60	0,298
En Şiddetli ROP Gelişme Günü	84,06 ± 28,24	13	64,21 ± 23,03	60	0,031
Yoğun Bakımda Kaldığı Gün Sayısı	114,00 ± 41,22	13	92,03 ± 57,36	60	0,120
YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi					



Şekil 10. TG-ROP oranlarının Prematüre Gruplarında Dağılımı

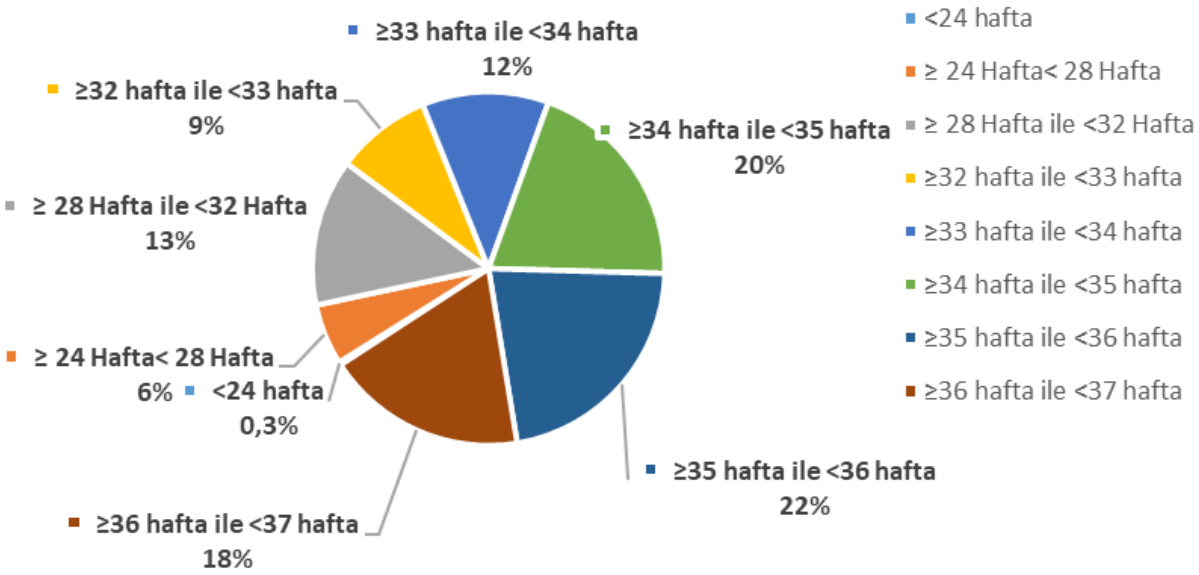
4.3 Prematürite Seviyesine Göre ROP Sıklığının Değerlendirilmesi

Bebeklerin prematürelik derecesi dünya sağlık örgütünün belirlemiş olduğu gestasyonel hafta kriterlerine göre 4 farklı kategoride incelendi. İleri derece preterm grubunda 66 bebek, erken preterm grubunda 152 bebek, orta preterm grubunda 230 bebek, geç preterm grubunda 681 bebek saptandı.



Şekil 11. Taranan Bebeklerin Prematürite Gruplarına Göre Dağılımları

Tarama muayenesi yapılan bebeklerin doğum esnasındaki postmenstrüel haftalarına göre dağılımı aşağıdaki grafikte sunulmuştur.



Şekil 12. Taranan bebeklerin doğum haftalarına göre dağılımı

4.3.1. İleri Derece Preterm Bebekler (<28.postmenstrüel hafta)

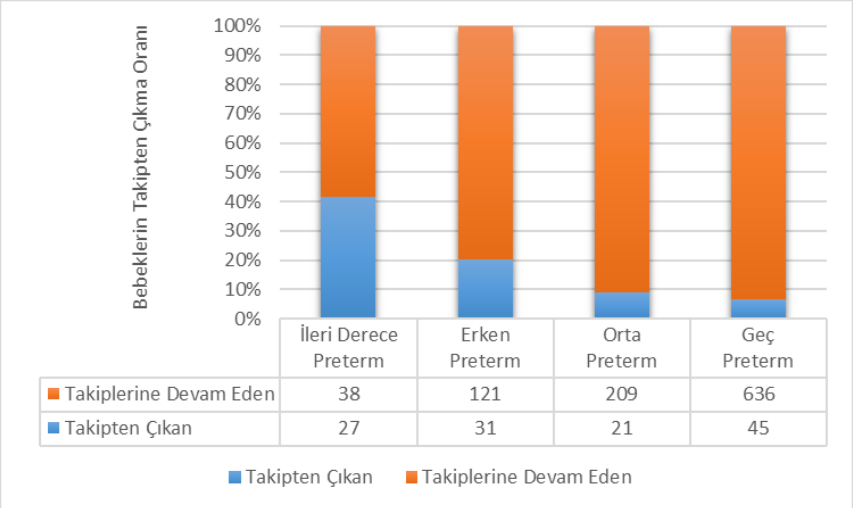
66 bebek 28. postmenstrüel haftadan önce doğmuş idi. Bu bebekler 22 farklı hastanede doğmuş olup 46 tanesi (%69,7) grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş, 20 tanesi (%30,3) grup 2YYBÜ'leri bulunduğu hastanelerde doğmuştur. Bebekler 26 farklı hastanenin YYBÜ'sünde hospitalize edilmiş olup bunların 23 tanesi (%34,8) grup 1, 43 tanesi ise (%65,2) grup 2 YYBÜ olarak tespit edilmiştir.

İleri derece preterm bebeklerin 59'unda (%89,4) ROP gelişirken, 7 bebekte (%10,6) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin sadece bir tanesinde (%1,7) tek taraflı ROP'a rastlanırken, 59 tanesinde (%98,3) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi 9 bebekte (%15,3) evre 1 ROP, 12 bebekte (%20,3) evre 2 ROP, 26 bebekte (%44,1) evre 3 ROP, 12 bebekte (%20,3) A-ROP olarak bulunmuştur.

İleri derece preterm bebeklerde en şiddetli plus seviyesi üç bebekte preplus iken (%4,5), 38 bebekte (%57,6) en az bir gözde plus hastalığı gelişmiştir. 27 bebekte (%40,9) tedavi gereksinimi ortaya çıkmazken, 28 bebekte (%42,4) tip 1 ROP, dört bebekte (%6,1) A-ROP, yedi bebekte (%10,6) hibrid ROP nedeniyle tedavi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan 39 bebeğin 35 tanesi (%89,7) tedavi gerektiği esnada YYBÜ'de yatmaktayken, 4 bebek (%10,3) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu.

TG-ROP saptanan bebeklerin 4 tanesinde (%10,3) tek taraflı TG-ROP gelişirken, 35 bebekte (%89,7) çift taraflı TG-ROP gelişmiştir. Sağ göze uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%5,4) lazer tedavisi iken, 35 bebekte (%94,6) anti-VEGF tedavi olmuştur. Sol göze uygulanan ilk tedavi üç bebekte (%8,1) lazer tedavisi iken, 34 bebekte (%91,9) anti-VEGF tedavi olmuştur. Hiçbir bebekte ileri evre ROP'a rastlanmadı. 12 bebekte (%18,5) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 53 bebekte (%81,5) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. 27 bebek (%50,9) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 26 bebeğin (%49,1) takiplerine devam edildi. 40 (%60,6) bebek bizim kliniğimize gelmeden dış merkez YYBÜ'de ROP muayenesi olmuştur.

Hiçbir bebekte basmadan beyaz izlenmedi. Bir bebekte (%1,5) ROP gelişmeden tek taraflı periferal retinal hemoraji gelişti. Üç bebekte (%4,5) tek taraflı NLK tıkanıklığı izlenirken, 63 bebekte (%95,5) NLK tıkanıklığına rastlanmadı.



Şekil 13. Prematüre Gruplarında Bebeklerin Takipten Çıkma Oranları

İleri derece prematüre bebeklerde ortalama doğum haftası 25,90 ± 1,18 (25,25-27,00), ortalama doğum kilosu 853,69 ± 324,69 (700,00-945,00) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 113,23 ± 50,22 (82,00-128,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 36,97 ± 4,16 (34,21-39,60), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 60,46 ± 21,10 (43,57-75,86) olarak bulundu.

ROP saptanan 59 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 35,51 ± 3,53 (33,00-37,14), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 37,94 ± 3,63 (34,86-40,00) olarak hesaplandı.

İç YYBÜ'de yatmış 4 bebekte, yapılan muayene sayısının ortalaması 16,75 ± 3,40 medianı 16 (14,00-20,25) olarak bulundu. Dış YYBÜ'de yatmış 29 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 5,79 ± 3,74 medianı 5 (3,00-7,50) olarak hesaplandı. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 41 bebekte nakil sayısının ortalaması 8,49 ± 6,72 medianı 6 (3,00-12,00) olarak belirlendi.

60.haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 13,11 ± 8,34, medianı 12,50 (6,00-20,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 14,44 ± 9,36, medianı 15,50 (6,00-21,00) olarak hesaplandı.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması postnatal 84,92 ± 24,90 (65,94-93,94) gün olarak belirlendi.

Tablo 5. İleri derece Preterm Bebeklerde YYBÜ türüne göre karşılaştırma

	Grup 1 YYBÜ	n	Grup 2 YYBÜ	n	P Değeri
Doğum Haftası	25,94 ± 1,40	23	25,89 ± 1,06	43	0,878
Doğum Kilosu (gram)	916,14 ± 500,32	22	821,74 ± 179,99	43	0,400
Yoğun Bakımda Kaldığı Gün Sayısı	98,09 ± 42,09	23	121,33 ± 52,74	43	0,056
İlk ROP Muayene Haftası	36,52 ± 4,62	23	37,21 ± 3,93	43	0,547
Son Muayene Haftası	53,48 ± 15,50	23	64,20 ± 22,85	43	0,028
İlk ROP Saptandığı Hafta	35,29 ± 3,40	20	35,63 ± 3,63	39	0,727
En Şiddetli ROP Saptandığı Hafta	38,38 ± 3,71	20	37,72 ± 3,61	39	0,519
Dış YYBÜ'deki Bebekler Bize Gelmeden Kaç Kez Muayene Oldu	6,71 ± 3,99	7	5,50 ± 3,70	22	0,492
Transport Ekibi Eşliğinde Kaç Kez Nakil Edildi	7,44 ± 6,77	9	8,78 ± 6,79	32	0,610
60. Haftaya Kadar Yapılan Muayene Sayısı	11,83 ± 8,12	23	13,79 ± 8,48	43	0,361
Matürasyon Tamamlanana Kadar Yapılan Muayene Sayısı	12,57 ± 8,65	23	15,44 ± 9,67	43	0,223

Grup 1 YYBÜ'de Kalan İleri Derece Preterm Bebekler

Bu grupta 23 ileri derece preterm bebek yer almıştır. Bebekler 8 farklı hastanede doğmuş olup, 6 farklı yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmiştir. Bebeklerin 20 tanesinde (%87) ROP gelişmişken, 3 bebekte (%13) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin 1'inde (%5) tek taraflı ROP, 19'unda (%95) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi, 4 bebekte (%20) evre 1, 4 bebekte (%20) evre 2, 9 bebekte (%45) evre 3, 3 bebekte (%15) A-ROP olarak tespit edilmiştir. ROP gelişen bebeklerin 2'sinde (%8,7) en az bir gözde preplus hastalığı gelişmiş, 11 bebekte (%47,8) ise en az bir gözde plus hastalığı görülmüştür. 13 bebekte (%56,5) ise plus veya preplus hastalığa rastlanmamıştır.

Bebeklerin tedavi gereksinimi ise şu şekilde dağılmıştır: 11 bebekte (%47,8) tedavi gereksinimi yokken, 9 bebekte (%39,1) tip 1 ROP, 3 bebekte (%13) hibrid ROP tedavi edilmiştir. Tedavi gerektiren 12 bebekten 9'u (%75) tedavi gerektiğinde yoğun bakım ünitesinde yatmakta iken, 3'ü (%25) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu.

TG-ROP gelişen 12 bebekten 1'inde (%8,3) tek taraflı, 11'inde (%91,7) çift taraflı TG-ROP tespit edilmiştir. Sağ gözde uygulanan ilk tedavi 2 bebekte (%18,2) lazer, 9 bebekte (%81,8) anti-VEGF tedavisi olarak belirlenmiştir. Sol gözde ise 3 bebekte (%25) lazer tedavisi, 9 bebekte (%75) anti-VEGF tedavisi uygulanmıştır. İleri evre ROP (evre 4 ve üzeri) hiçbir bebekte saptanmamıştır.

4 bebekte (%17,4) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 19 bebekte (%82,6) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmamıştır. Bunlardan 12'si (%63,2) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 7 bebeğin (%36,8) takiplerine devam edilmiştir. 11 bebek (%47,8) bizim kliniğimize gelmeden dış merkezde ROP muayenesi olmuştur. 23 bebekten hiçbirinde basmadan beyaz izlenmemiştir.

Yalnızca 1 bebekte (%4,3) ROP olmadan tek taraflı periferal retinal hemoraji tespit edilmiştir. Ayrıca, bebeklerin 22'sinde (%95,7) NLK tıkanıklığına rastlanmamış, yalnızca 1 bebekte (%4,3) tek taraflı NLK tıkanıklığı gözlemlenmiştir.

Grup 1 YYBÜ'de kalan ileri derece preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 25,94 ± 1,40 (25,42-27,00), ortalama doğum kilosu 916,14 ± 500,32 (690,00-955,25) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 98,09 ± 42,09 (80,00-119,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 36,52 ± 4,62 (33,42-39,42), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 53,48 ± 15,50 (43,57-63,57) olarak bulundu.

ROP saptanan 20 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 35,29 ± 3,40 (32,25-38,07), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 38,38 ± 3,71 (35,25-40,39) olarak hesaplandı.

İç YYBÜ'de yatan 4 bebekte, yapılan muayene sayısının ortalaması 16,75 ± 3,40 medianı 16 (14,00-20,25) olarak bulundu. Dış YYBÜ'de yatan 7 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 6,71 ± 3,99 medianı 7 (3,00-8,00) olarak hesaplandı. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 9 bebekte nakil sayısının ortalaması 7,44 ± 6,77 medianı 7 (3,00-8,00) olarak belirlendi.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 11,83 ± 8,12, medianı 12,00 (6,00-19,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar

yapılan muayene sayısının ortalaması ise 12,57 ± 8,65, medianı 13,00 (6,00-19,00) olarak hesaplandı.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması postnatal 88,04 ± 22,98 (71,28-93,94) gün olarak belirlendi.

Grup 2 YYBÜ'de Kalan İleri Derece Preterm Bebekler

Bu grupta 43 ileri derece preterm bebek yer almıştır. Bebekler 16 farklı hastanede doğmuş olup, 24 bebek (%55,8) grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş 19 bebek ise (%44,2) grup 2 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuştur. Bebekler 20 farklı yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmiştir. Bebeklerin 39 tanesinde (%90,7) ROP gelişmişken, 4 bebekte (%9,3) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin hepsinde çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi, 5 bebekte (%12,8) evre 1, 8 bebekte (%20,5) evre 2, 17 bebekte (%43,6) evre 3, 9 bebekte (%23,1) A-ROP olarak tespit edilmiştir. ROP gelişen bebeklerin birinde (%2,3) en az bir gözde preplus hastalığı gelişmiş, 27 bebekte (%62,8) ise en az bir gözde plus hastalığı görülmüştür. 15 bebekte (%34,9) ise plus veya preplus hastalığa rastlanmamıştır.

Bebeklerin tedavi gereksinimi ise şu şekilde dağılmıştır: 16 bebekte (%37,2) tedavi gereksinimi yokken, 19 bebekte (%44,2) tip 1 ROP, 4 bebekte (%9,3) A-ROP, 4 bebekte (%9,3) hibrid ROP tedavi edilmiştir. Tedavi gerektiren 27 bebekten 26'sı (%96,3) tedavi gerektiğinde yoğun bakım ünitesinde yatmakta iken, bir bebek (%3,7) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu.

TG-ROP gelişen 27 bebekten 3'ünde (%11,1) tek taraflı, 24'ünde (%88,9) çift taraflı TG-ROP tespit edilmiştir. Sağ gözde uygulanan ilk tedavi 26 bebekte (%100) anti-VEGF tedavisi olarak belirlenmiştir. Sol gözde 25 bebekte (%100) anti-VEGF tedavisi uygulanmıştır. İleri evre ROP (evre 4 ve üzeri) hiçbir bebekte saptanmamıştır.

8 bebekte (%18,6) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 34 bebekte (%79,1) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmamıştır. Bunlardan 15'i (%44,1) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 19 bebeğin (%55,9) takiplerine devam edilmiştir. Bir bebeğin retinal vasküler matürasyon bilgisine ulaşılamamıştır. 29 bebek (%67,4)

bizim kliniğimize gelmeden dış merkezde ROP muayenesi olmuştur. 43 bebekten hiçbirinde basmadan beyaz ve ROP olmadan retinal hemoraji izlenmemiştir. Ayrıca, bebeklerin 41'inde (%95,3) NLK tıkanıklığına rastlanmamış, yalnızca 2 bebekte (%4,7) tek taraflı NLK tıkanıklığı gözlemlenmiştir.

Grup 2 YYBÜ'de kalan ileri derece preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 25,89 ± 1,06 (25,14-26,86), ortalama doğum kilosu 821,74 ± 179,99 (715,00-930,00) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 121,33 ± 52,74 (90,00-135,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 37,21 ± 3,93 (34,71-40,14), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 64,20 ± 22,85 (44,00-82,00) olarak bulundu.

ROP saptanan 39 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 35,63 ± 3,63 (33,28-37,14), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 37,72 ± 3,61 (34,71-39,42) olarak hesaplandı.

Dış YYBÜ'de yatan 22 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 5,50 ± 3,70 medianı 5 (2,75-7,00) olarak bulundu. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 32 bebekte nakil sayısının ortalaması 8,78 ± 6,79 (3,00-14,25) olarak hesaplandı.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 13,79 ± 8,48, medianı 14,00 (6,00-20,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 15,44 ± 9,67, medianı 17,00 (6,00-21,00) olarak hesaplandı.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması postnatal 83,32 ± 25,97 (60,97-97,02) gün olarak belirlendi.

Tablo 6. İleri Derece Preterm Bebeklerde YYBÜ Türüne Göre Oransal Karşılaştırma

	Grup 1 YYBÜ	n	Grup 2 YYBÜ	n	P (X^2)
Grup 1 hastanede doğum Sıklığı	%95,65	23	%53,8	43	0.000
Rop Gelişme Sıklığı	%86,95	23	%90,69	43	0.466
Rop Gelişenlerde Bilateralite Sıklığı	%95	20	%100	39	0.339
Tedavi Gerektiren ROP Sıklığı	%52,2	23	%62,8	43	0.282
Retinal Vasküler Matürasyonun Tamamlanma Sıklığı	%17.39	23	%23.52	42	0.575
Vasküler Matürasyon Tamamlanmayan Bebeklerin Takipten Çıkma Oranları	%63,15	19	%44,11	34	0.148

YYBÜ Grup 1'de tedavi gören hastalarda grup 1 hastanelerde doğum oranı %95,65 iken, YYBÜ grup 2'de tedavi gören bebeklerde grup 1 hastanelerde doğum oranı %53,8 olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir.

İleri Derece Preterm Bebeklerin Alt Grup Analizi

4.3.1.1 <24 postmenstürel hafta Doğan Bebekler

Üç bebeğin 24. postmenstürel haftadan önce doğduğu tespit edilerek bu gruba dahil edilmiştir. Bu bebeklerin iki tanesi iki farklı grup 1 hastanelerde doğmuş ve YYBÜ'de kalmışken, bir tanesi grup 2 hastanelerde doğmuş ve YYBÜ'de kalmıştır. Bebeklerin üçünde de (%100) çift taraflı ROP gelişmiştir. 2 tanesinde A-ROP gelişmişken, 1 tanesinde en şiddetli ROP evresi evre 2 ROP olarak saptanmıştır. Üç bebekte de (%100) en az bir gözde plus hastalığı gelişmiştir. Bir bebekte tip 1 ROP (%33,3), bir bebekte A-ROP (%33,3), bir bebekte ise hibrid ROP (%33,3) olmak üzere hepsinde tedavi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Üç bebek de tedavi gerektiğinde YYBÜ'de yatmakta idi. Üç bebekte de çift taraflı TG-ROP gelişmişti. Bebeklerin hepsinde sağ ve sol gözde de ilk uygulanan tedavi yöntemi olarak anti-VEGF tedavi tercih edildi. Hiçbir bebekte ileri evre ROP saptanmadı. Üç bebeğin hiçbirinde retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. İki bebek retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkmışken, bir bebeğin takiplerine devam edilmiştir. Dış YYBÜ'de yatan iki bebek de bize gelmeden dış merkezde ROP

muayenesi olmuştur. Hiçbir bebekte basmadan beyaz, ROP olmadan preretinal hemoraji ve NLK tıkanıklığı tespit edilmedi.

Üç bebeğin ortalama doğum haftası 22,76 ± 0,67 (22,00-23,28), ortalama doğum kilosu 446,67 ± 61,10 (380,00-500,00) gram, ortalama ilk ROP muayene haftası 31,90 ± 2,68 (29,00-34,28), ortalama son ROP muayene haftası 53,19 ± 26,10 (32,71-82,57) olarak hesaplandı. İlk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 32,81 ± 1,05 (32,00-34,00), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 33,90 ± 1,33 (32,42-35,00) olarak bulundu.

İç YYBÜ'de yatarken yapılan muayene sayısının ortalaması 21,00, dış YYBÜ'de yatan bebeklerde kliniğimize gelmeden önce yapılan muayene sayısı ortalaması 5,00 olarak hesaplandı. Transport ekibi eşliğinde yapılan nakil sayısının ortalaması 5,00 ± 4,24 (2,00-8,00) olarak belirlendi. 60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 13,67 ± 12,01 medianı 13 (2,00-26,00), matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 15,00 ± 14,11 medianı 13 (2,00-30,00) olarak bulundu. En şiddetli ROP gelişme günü ortalaması postnatal 77,98 ± 12,16 (63,98-85,96) gün olarak tespit edildi.

4.3.1.2. 24 Haftadan Büyük, 28 Haftadan Küçük Doğan Bebekler (≥ 24 Hafta<28 Hafta)

Doğum haftası 24. postmenstrüel hafta ve sonrasından başlayıp 28. gestasyonel haftaya kadar doğan63 bebek analiz edildi. Bu bebekler 21 farklı hastanede doğmuş olup 44 tanesi (%69,8) grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş olup, 19 tanesi (%30,2) grup 2 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuştur. Bebekler 25 farklı hastanenin YYBÜ'sünde hospitalize edilmiş olup bunların 21 tanesi (%33,3) grup 1, 42 tanesi ise (%66,7) grup 2 YYBÜ olarak tespit edilmiştir.

63 bebeğin 56'sında (%88,9) ROP gelişirken, 7 bebekte (%11,1) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin sadece bir tanesinde (%1,8) tek taraflı ROP'a rastlanırken, 55 tanesinde (%98,2) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi 9 bebekte (%16,1) evre 1 ROP, 11 bebekte (%19,6) evre 2 ROP, 26 bebekte (%46,4) evre 3 ROP, 10 bebekte (%17,9) A-ROP olarak bulunmuştur. 63 bebek içerisinde en şiddetli plus seviyesi üç bebekte preplus iken (%4,8), 35 bebekte

(%55,6) en az bir gözde plus hastalığı gelişmiştir. 27 bebekte (%42,9) tedavi gereksinim ortaya çıkmazken, 27 bebekte (%42,9) tip 1 ROP, üç bebekte (%4,8) A-ROP, 6 bebekte (%9,5) hibrid ROP nedeniyle tedavi uygulanmıştır.

Tedavi uygulanan 36 bebeğin 32 tanesi (%88,9) tedavi gerektiği esnada YYBÜ'de yatmaktayken, 4 bebek (%11,1) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu. TG-ROP saptanan bebeklerin 4'ünde (%11,1) tek taraflı TG-ROP gelişirken, 32 bebekte (%88,9) çift taraflı TG-ROP gelişmiştir. Sağ göze uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%5,9) lazer tedavisi iken, 32 bebekte (%94,1) anti-VEGF tedavi olmuştur. Sol göze uygulanan ilk tedavi üç bebekte (%8,8) lazer tedavisi iken, 31 bebekte anti-VEGF tedavi olmuştur. Hiçbir bebekte ileri evre ROP'a rastlanmadı. 12 bebekte (%19,04) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 51 bebekte (%80,95) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. 26 bebek (%49,01) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 25 bebeğin (%50,99) takiplerine devam edildi. 38 (%60,3) bebek bizim kliniğimize gelmeden dış merkez YYBÜ'de ROP muayenesi olmuştur. Hiçbir bebekte basmadan beyaz izlenmedi. Bir bebekte (%1,6) ROP gelişmeden tek taraflı periferal retinal hemoraji gelişti. Üç bebekte (%4,8) tek taraflı NLK tıkanıklığı izlenirken, 60 bebekte (%95,2) NLK tıkanıklığına rastlanmadı.

Bebeklerin ortalama doğum haftası 26,05 ± 0,97 (25,42-27,00), ortalama doğum kilosu 873,39 ± 319,28 (718,75-955,00) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 113,48 ± 50,63 (82,00-128,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 37,21 ± 4,08 (34,42-40,14), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 60,81 ± 21,03 (43,57-75,00) olarak bulundu.

ROP saptanan 56 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 35,66 ± 3,56 (33,07-37,68), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 38,16 ± 3,59 (35,04-40,11) olarak hesaplandı.

İç YYBÜ'de yatmış 3 bebeğin YYBÜ'de yapılan muayene sayısının ortalaması 15,33 ± 2,31 medianı 14 (14,00-18,00) olarak tespit edildi. Dış YYBÜ'de yatmış 28 bebeğin kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 5,82 ± 3,80 medianı 5,5 (3,00-7,75) olarak bulundu. Transport ekibi eşliğinde nakledilen

39 bebeğin yapılan nakil sayısının ortalaması 8,67 ± 6,81 (3,00-12,00) olarak hesaplandı.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 13,08 ± 8,27 medianı 12 (6,00-20,00), matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 14,41 ± 9,25 medianı 16 (6,00-21,00) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması postnatal 85,29 ± 25,41(65,96-93,99) gün olarak hesaplandı.

4.3.2. Erken Preterm Bebekler (≥ 28 Hafta ile <32 Hafta arasında)

28. postmenstürel hafta ve sonrasından başlayıp 32. postmenstürel haftaya kadar doğanlar erken preterm grubunda değerlendirildi. Bu grupta 152 bebek tespit edildi. Bu bebekler 42 farklı hastanede doğmuş olup 86 tanesi (%56,6) grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş 66 tanesi (%43,4) grup 2YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuştur. Bebekler 51 farklı hastanenin YYBÜ'sünde yatmış olup bunların 32 tanesi (%21,1) grup 1, 120 tanesi ise (%78,9) grup 2 YYBÜ olarak tespit edilmiştir.

Erken preterm bebeklerin 85'inde (%55,92) ROP gelişirken, 68 bebekte (%44,07) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin 11'inde (%12,94) tek taraflı ROP'a rastlanırken, 74 tanesinde (%87,05) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi 47 bebekte (%55,3) evre 1 ROP, 21 bebekte (%24,7) evre 2 ROP, 11 bebekte (%12,9) evre 3 ROP, 2 bebekte (%2,4) evre 4 ROP, 4 bebekte (%4,7) A-ROP olarak bulunmuştur. Erken preterm bebeklerde en şiddetli plus seviyesi yedi bebekte preplus iken (%4,6), 20 bebekte (%13,2) en az bir gözde plus hastalığı gelişmiştir.

Erken preterm 131 bebekte (%86,2) tedavi gereksinimi ortaya çıkmazken, 15 bebekte (%9,9) tip 1 ROP, dört bebekte (%2,6) A-ROP, iki bebekte (%1,3) evre 4 ve üzeri ROP nedeniyle tedavi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan 21 bebeğin 12 tanesi (%57,1) tedavi gerektiği esnada YYBÜ'de yatmaktayken, 9 bebek (%42,9) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu. TG-ROP saptanan bebeklerin 2 tanesinde (%9,5) tek taraflı TG-ROP gelişirken, 19 bebekte (%90,5) çift taraflı TG-ROP gelişmiştir. İki bebekte (%9,5) evre 4 ve üzeri olan ileri evre ROP'a rastlandı. İleri

evre ROP saptanan bebeklerin birinde tek taraflı diğerinde ise çift taraflı ileri evre ROP izlendi.

Sağ göze uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%10,5) lazer tedavisi, 16 bebekte (%84,2) anti-VEGF tedavi iken bir bebekte (%5,3) kombine lazer ve anti-VEGF tedavi olmuştur. Sol göze uygulanan ilk tedavi dört bebekte (%19,0) lazer tedavisi iken, 17 bebekte (%81,0) anti-VEGF tedavi olmuştur.

99 bebekte (%65,1) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 53 bebekte (%34,9) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. 31 bebek (%58,5) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 22 bebeğin (%41,5) takiplerine devam edildi.

32 (%21,1) bebek bizim kliniğimize gelmeden dış merkez YYBÜ'de ROP muayenesi olmuştur. Hiçbir bebekte basmadan beyaz izlenmedi.

Bir bebekte (%0,7) ROP gelişmeden tek taraflı periferal retinal hemoraji gelişti. Altı bebekte (%3,9) tek taraflı NLK tıkanıklığı yedi bebekte (%4,6) çift taraflı NLK tıkanıklığı izlenirken, 139 bebekte (%91,4) NLK tıkanıklığına rastlanmadı.

Erken preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 30,18 ± 1,10 (29,42-31,00), ortalama doğum kilosu 1465,97 ± 374,59 (1200,00-1700,00) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 46,62 ± 21,04 (30,00-58,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 37,79 ± 3,21 (35,71-39,14), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 48,19 ± 14,33 (40,28-51,82) olarak bulundu.

ROP saptanan 85 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 36,94 ± 2,58 (35,00-38,28), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 37,88 ± 2,55 (35,93-39,35) olarak hesaplandı.

İç YYBÜ'de yatmış 6 bebeğin yapılan muayene sayısının ortalaması 8,00 ± 3,69, medianı 8,00 (4,50-12,00) olarak tespit edildi. Dış YYBÜ'de yatan 23 bebeğin kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 3,04 ± 2,51, medianı 2,00 (2,00-3,00) olarak bulundu. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 33 bebeğin yapılan nakil sayısının ortalaması 4,55 ± 4,90, medianı 3,00 (1,00-6,50) olarak hesaplandı.

60.haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 5,68 ± 5,55, medianı 3,00 (2,00-7,75) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 6,09 ± 6,38, medianı 3,00 (2,00-7,75) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması postnatal 55,60 ± 18,86 (42,00-68,01) gün olarak hesaplandı.

Tablo 7. Erken Preterm Bebeklerin YYBÜ türüne göre karşılaştırılması

	Grup 1 YYBÜ	n	Grup 2 YYBÜ	n	P Değeri
Doğum Haftası	30,26 ± 1,11	32	30,16 ± 1,10	120	0,655
Doğum Kilosu (gram)	1410,81 ± 342,60	32	1480,80 ± 382,73	119	0,322
Yoğun Bakımda Kaldığı Gün Sayısı	42,97 ± 23,28	31	47,57 ± 20,42	119	0,321
İlk ROP Muayene Haftası	38,35 ± 4,65	32	37,64 ± 2,71	120	0,414
Son Muayene Haftası	44,75 ± 9,79	32	49,11 ± 15,21	120	0,053
İlk ROP Saptandığı Hafta	37,04 ± 2,44	13	36,93 ± 2,62	72	0,876
En Şiddetli ROP Saptandığı Hafta	37,77 ± 2,20	13	37,90 ± 2,62	72	0,851
Dış YYBÜ'deki Bebekler Bize Gelmeden Kaç Kez Muayene Oldu	6,67 ± 4,73	3	2,50 ± 1,61	20	0,265
Transport Ekibi Eşliğinde Kaç Kez Nakil Edildi	2,00 ± 0,00	1	4,63 ± 4,96	32	0,606
60. Haftaya Kadar Yapılan Muayene Sayısı	4,69 ± 4,65	32	5,94 ± 5,76	120	0,203
Matürasyon Tamamlanana Kadar Yapılan Muayene Sayısı	4,88 ± 5,19	32	6,42 ± 6,64	120	0,166

Grup 1 YYBÜ'de Kalan Erken Preterm Bebekler

Bu grupta 32 erken preterm bebek yer almıştır. Bebekler 9 farklı hastanede doğmuş olup, 9 farklı YYBÜ'de hospitalize edilmiştir. Bebeklerin 13 tanesinde (%40,6) ROP gelişmişken, 19 bebekte (%59,4) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin 2'sinde (%15,4) tek taraflı ROP, 11'inde (%84,6) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi, 9 bebekte (%28,1) evre 1, 4 bebekte (%12,5) evre 2 olarak tespit edilmiştir. Bebeklerin 4'ünde (%12,5) en az bir gözde preplus

hastalığı gelişmiş, 1 bebekte (%3,1) ise en az bir gözde plus hastalığı görülmüştür. 27 bebekte (%84,4) ise plus veya preplus hastalığa rastlanmamıştır.

Bebeklerin tedavi gereksinimi ise şu şekilde dağılmıştır: 31 bebekte (%96,9) tedavi gereksinimi yokken, 1 bebekte (%3,1) Tip 1 ROP tedavi edilmiştir. Tedavi gerektiren bir bebek tedavi gerektiğinde yoğun bakım ünitesinde yatmaktaydı.

TG-ROP gelişen bir bebekte çift taraflı TG-ROP tespit edilmiştir. Sağ ve sol gözde uygulanan ilk tedavi anti-VEGF tedavisi olarak belirlenmiştir. İleri evre ROP (evre 4 ve üzeri) hiçbir bebekte saptanmamıştır.

18 bebekte (%56,3) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 14 bebekte (%43,8) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmamıştır. Bunlardan 12'si (%85,7) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 2 bebeğin (%14,3) takiplerine devam edilmiştir. 4 bebek (%12,5) bizim kliniğimize gelmeden dış merkezde ROP muayenesi olmuştur. 32 bebekten hiçbirinde basmadan beyaz ve ROP olmadan retinal hemoraji tespit edilmemiştir. Ayrıca, bebeklerin 30'unda (%93,8) NLK tıkanıklığına rastlanmamış, yalnızca 1 bebekte (%3,1) tek taraflı NLK tıkanıklığı, 1 bebekte ise çift taraflı NLK tıkanıklığı (%3,1) gözlemlenmiştir.

Grup 1 YYBÜ'de kalan erken preterm bebeklerin ortalama doğum haftası 30,26 ± 1,11 (29,42-31,21), ortalama doğum kilosu 1410,81 ± 342,60 (1181,25-1587,50), ortalama yoğun bakımda kalma süresi 42,97 ± 23,28 (30,00-56,00) olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 38,35 ± 4,65 (35,39-40,18), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 44,75 ± 9,79 (39,14-48,46) olarak bulundu.

ROP saptanan 13 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 37,04 ± 2,44 (35,00-39,00), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 37,77 ± 2,20 (35,50-39,50) olarak hesaplandı.

İç YYBÜ'de yatan 6 bebekte, yapılan muayene sayısının ortalaması 8,00 ± 3,69 medianı 8 (4,50-12,00) olarak bulundu. Dış YYBÜ'de yatan 3 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 6,67 ± 4,73 medianı 5 (3,00-12,00) olarak hesaplandı.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 4,69 ± 4,65, medianı 2,50 (2,00-6,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 4,88 ± 5,19, medianı 2,50 (2,00-6,00) olarak hesaplandı.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 57,14 ± 16,92 (42,49-70,00) olarak belirlendi.

Grup 2 YYBÜ'de Kalan Erken Preterm Bebekler

Bu grupta 120 erken preterm bebek yer almıştır. Bebekler 37 farklı hastanede doğmuş olup, 42 farklı yoğun bakım ünitesinde hospitalize edilmiştir. Bebeklerin 72 tanesinde (%60) ROP gelişmişken, 48 bebekte (%40) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin 9'unda (%12,5) tek taraflı ROP, 63'ünde (%87,5) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi, 38 bebekte (%52,8) evre 1, 17 bebekte (%23,6) evre 2, 11 bebekte (%15,3) evre 3, 2 bebekte (%2,8) evre 4, 4 bebekte (%5,6) A-ROP olarak tespit edilmiştir. Bebeklerin 3'ünde (%2,5) en az bir gözde preplus hastalığı gelişmiş, 19 bebekte (%15,8) ise en az bir gözde plus hastalığı görülmüştür. 98 bebekte (%81,7) ise plus veya preplus hastalığa rastlanmamıştır.

Bebeklerin tedavi gereksinimi ise şu şekilde dağılmıştır: 100 bebekte (%83,3) tedavi gereksinimi yokken, 14 bebekte (%11,7) Tip 1 ROP, 4 bebekte (%3,3) A-ROP, 2 bebekte (%1,7) ise ileri Evre ROP gelişmiştir. Tedavi gerektiren 20 bebeğin 11 tanesi (%55) tedavi gerektiğinde yoğun bakım ünitesinde yatmaktayken, 9 bebek (%45) yoğun bakımdan taburcu olmuştu.

TG-ROP gelişen iki bebekte (%10) tek taraflı TG-ROPROP, 18 bebekte (%90) çift taraflı TG-ROP tespit edilmiştir. Sağ gözde uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%11,1) lazer, 15 bebekte (%83,3) anti-VEGF tedavisi iken bir bebekte (%5,6) kombine lazer ve anti-VEGF tedavisi olarak belirlenmiştir. Sol gözde uygulanan ilk tedavi dört bebekte (%20) lazer, 16 bebekte (%80) anti-VEGF tedavisi olarak belirlenmiştir. İleri evre ROP (evre 4 ve üzeri) iki bebekte (%10) saptanmıştır. Bunlardan birinde tek taraflı, birinde ise çift taraflı ileri evre ROP gözlenmiştir. Tek taraflı TG-ROP gelişen bebeğin, hastalığında daha az şiddetli olduğu göz TG-ROP aşamasında idi.

81 bebekte (%67,5) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 39 bebekte (%32,5) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmamıştır. Bunlardan 19'u (%48,7) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 20 bebeğin (%51,3) takiplerine devam edilmiştir. 28 bebek (%23,3) bizim kliniğimize gelmeden dış merkezde ROP muayenesi olmuştur. 120 bebekten hiçbirinde basmadan beyaz izlenmedi. Bir bebekte (%0,8) ROP olmadan tek taraflı periferal retinal hemoraji tespit edilmemiştir. Ayrıca, bebeklerin 109'unda (%90,8) NLK tıkanıklığına rastlanmamış, 5 bebekte (%4,2) tek taraflı NLK tıkanıklığı, 6 bebekte ise çift taraflı NLK tıkanıklığı (%5) gözlemlenmiştir.

Grup 2 YYBÜ'de kalan erken preterm bebeklerin ortalama doğum haftası 30,16 ± 1,10 (29,61-31,00), ortalama doğum kilosu 1480,80 ± 382,73 (1200,00-1700,00) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 47,57 ± 20,42 (32,00-59,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 37,64 ± 2,71 (35,71-39,14), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 49,11 ± 15,21 (40,61-52,11) olarak bulundu.

ROP saptanan 72 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 36,93 ± 2,62 (35,00-38,25), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 37,90 ± 2,62 (35,90-39,39) olarak hesaplandı.

Dış YYBÜ'de yatan 20 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 2,50 ± 1,61 medianı 2 (1,00-3,00) olarak bulundu. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 32 bebekte, nakil sayısının ortalaması 4,63 ± 4,96 medianı 3 (1,00-6,75) olarak hesaplandı.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 5,94 ± 5,76, medianı 3,00 (2,00-8,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 6,42 ± 6,64, medianı 3,00 (2,00-8,00) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 55,32 ± 19,28 (42,00-65,21) olarak hesaplandı.

Tablo 8. Erken Preterm Bebeklerde YYBÜ Türüne Göre Oransal Karşılaştırma

	Grup 1 YYBÜ	n	Grup 2 YYBÜ	n	P Değeri
Grup 1 hastanede doğum Sıklığı	%100	32	%45	120	0.000
Rop Gelişme Sıklığı	%37,50	32	%60	120	0.019
Rop Gelişenlerde Bilateralite Sıklığı	%83,30	12	%87,50	72	0.491
Tedavi Gerektiren ROP Sıklığı	%4.50	32	%16,6	120	0.035
Retinal Vasküler Matürasyonun Tamamlanma Sıklığı	%56,2	32	%67,5	120	0.164
Vasküler Matürasyon Tamamlanmayan Bebeklerin Takipten Çıkma Oranları	%85,7	14	%48,7	39	0.016

4.3.3. Orta Preterm Bebekler

32. ve 33. gestasyonel haftada doğanlar orta preterm grubunda değerlendirildi. Bu grupta 230 bebek tespit edildi. Bu bebekler 54 farklı hastanede doğmuş olup, 230 bebeğin 105 tanesi (%45,7) grup 1YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş, 125 tanesi (%54,3) grup 2YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuştur. Bebekler 55 farklı hastanenin YYBÜ'sünde yatmış olup bunların 23 tanesi (%10) grup 1, 207 tanesi ise (%90) grup 2 YYBÜ olarak tespit edilmiştir.

Orta preterm bebeklerin 84'ünde (%36,5) ROP gelişirken, 146 bebekte (%63,5) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin 6'sında (%7,1) tek taraflı ROP'a rastlanırken, 78 tanesinde (%92,9) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi 52 bebekte (%61,9) evre 1 ROP, 21 bebekte (%25) evre 2 ROP, 9 bebekte (%10,7) evre 3 ROP, 2 bebekte (%2,4) A-ROP olarak bulunmuştur. Orta preterm bebeklerde en şiddetli plus seviyesi üç bebekte (%1,3) en az bir gözde preplus iken, 10 bebekte (%4,3) en az bir gözde plus hastalığı gelişmiştir. 217 bebekte (%94,3) ise plus veya preplus hastalığa rastlanmamıştır.

220 bebekte (%95,7) tedavi gereksinimi ortaya çıkmazken, dokuz bebekte (%3,9) tip 1 ROP, bir bebekte (%0,4) A-ROP nedeniyle tedavi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan 10 bebeğin dört tanesi (%40) tedavi gerektiği esnada YYBÜ'de yatmaktayken, 6 bebek (%60) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu. TG-

ROP saptanan bebeklerin bir tanesinde (%10) tek taraflı ROP gelişirken, dokuz bebekte (%90) çift taraflı ROP gelişmiştir. Sağ göze uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%20) lazer tedavisi, sekiz bebekte (%80) anti-VEGF tedavi olmuştur. Sol göze uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%22,2) lazer tedavisi iken, yedi bebekte (%77,8) anti-VEGF tedavi olmuştur. Hiçbir bebekte evre 4 ve üzeri olan ileri evre ROP'a rastlanmadı.

194 bebekte (%84,3) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 36 bebekte (%15,7) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. Bunlardan 21 tanesi (%58,3) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 15 bebeğin (%41,7) takiplerine devam edildi. 11 bebek (%4,8) bizim kliniğimize gelmeden dış merkez YYBÜ'de ROP muayenesi olmuştur. İki bebekte (%0,9) çift taraflı basmadan beyaz izlendi. Bir bebekte (%0,4) ROP gelişmeden tek taraflı periferal retinal hemoraji, bir bebekte de (%0,4) ROP gelişmeden çift taraflı periferal retinal hemoraji gelişti. Yedi bebekte (%3,0) tek taraflı NLK tıkanıklığı, altı bebekte (%2,6) çift taraflı NLK tıkanıklığı izlenirken, 217 bebekte (%94,3) NLK tıkanıklığına rastlanmadı.

Orta preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 32,84 ± 0,62 (32,14-33,32), ortalama doğum kilosu 1960,72 ± 390,34 (1690,00-2200,00) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 25,95 ± 13,51 (16,50-30,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 38,69 ± 3,01 (37,00-38,90), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 44,82 ± 8,98 (39,86-45,46) olarak bulundu.

ROP saptanan 84 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 38,23 ± 2,37 (37,00-38,42), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 38,71 ± 2,35 (37,32-39,25) olarak hesaplandı.

Dış YYBÜ'de yatan 9 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 1,56 ± 1,01 medianı 1 (1,00-2,00) olarak bulundu. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 21 bebekte, nakil sayısının ortalaması 1,81 ± 1,66 medianı 1 (1,00-2,50) olarak hesaplandı.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 3,44 ± 3,01, medianı 2,00 (1,75-4,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan

muayene sayısının ortalaması ise 3,53 ± 3,27, medianı 2,00 (1,75-4,00) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 41,41 ± 16,02 (31,03-44,94) olarak hesaplandı.

Tablo 9. Orta Preterm Bebeklerin YYBÜ türüne göre karşılaştırılması

	Grup 1 YYBÜ	n	Grup 2 YYBÜ	n	P Değeri
Doğum Haftası	32,76 ± 0,51	23	32,85 ± 0,63	207	0,450
Doğum Kilosu (gram)	1782,95 ± 340,16	22	1979,70 ± 391,29	206	0,017
Yoğun Bakımda Kaldığı Gün Sayısı	19,38 ± 11,41	21	26,62 ± 13,55	204	0,012
İlk ROP Muayene Haftası	39,35 ± 3,41	23	38,62 ± 2,96	207	0,333
Son Muayene Haftası	42,90 ± 5,96	23	45,03 ± 9,24	207	0,137
İlk ROP Saptandığı Hafta	40,09 ± 4,88	6	38,09 ± 2,05	78	0,361
En Şiddetli ROP Saptandığı Hafta	40,38 ± 4,66	6	38,59 ± 2,08	78	0,391
Dış YYBÜ'deki Bebekler Bize Gelmeden Kaç Kez Muayene Oldu	1,00 ± 0,00	1	1,63 ± 1,06	8	0,596
Transport Ekibi Eşliğinde Kaç Kez Nakil Edildi	1,00 ± 0,00	1	1,85 ± 1,69	20	0,850
60. Haftaya Kadar Yapılan Muayene Sayısı	2,43 ± 1,62	23	3,56 ± 3,11	207	0,008
Matürasyon Tamamlanana Kadar Yapılan Muayene Sayısı	2,48 ± 1,70	23	3,65 ± 3,38	207	0,008

Grup 1 YYBÜ'de Kalan Orta Preterm Bebekler

Bu grupta 23 orta preterm bebek yer almıştır. Bebekler 7 farklı hastanede doğmuş olup, 7 farklı yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmiştir. Bebeklerin 6 tanesinde (%26,1) ROP gelişmişken, 17 bebekte (%73,9) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin birinde (%16,7) tek taraflı ROP, beşinde (%83,3) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi, dört bebekte (%66,7) evre 1, iki bebekte (%33,3) evre 2 olarak tespit edilmiştir. Bebeklerin hiçbirinde plus veya preplus hastalığa rastlanmamıştır.

Bebeklerin hiçbirinde tedavi gereksinimi olmamıştır. İleri evre ROP (evre 4 ve üzeri) hiçbir bebekte saptanmamıştır.

18 bebekte (%78,3) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 5 bebekte (%43,8) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmamıştır. Bunlardan 4 tanesi (%80) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 1 bebeğin (%20) takiplerine devam edilmiştir. Sadece bir bebek (%4,3) bizim kliniğimize gelmeden dış merkezde ROP muayenesi olmuştur. 23 bebekten hiçbirinde basmadan beyaz izlenmemiştir. Bir bebekte (%4,3) ROP olmadan çift taraflı periferal retinal hemoraji tespit edilmiştir. Ayrıca, bebeklerin 21'inda (%91,3) NLK tıkanıklığına rastlanmamış, yalnızca 2 bebekte (%8,7) tek taraflı NLK tıkanıklığı gözlemlenmiştir.

Grup 1 YYBÜ'de kalan orta preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 32,76 ± 0,51 (32,14-33,00), ortalama doğum kilosu 1782,95 ± 340,16 (1530,00-2130,00) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 19,38 ± 11,41 (9,00-29,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 39,35 ± 3,41 (37,28-39,71), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 42,90 ± 5,96 (38,86-45,42) olarak bulundu.

ROP saptanan 6 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 40,09 ± 4,88 (36,79-46,03), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 40,38 ± 4,66 (37,28-46,03) olarak hesaplandı.

Dış YYBÜ'de yatan 1 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısı 1,00 olarak bulundu. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 1 bebekte ise nakil sayısı 1,00 olarak hesaplandı.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 2,43 ± 1,62, medianı 2,00 (1,00-3,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 2,48 ± 1,70, medianı 2,00 (1,00-3,00) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 55,00 ± 31,48 (34,25-89,25) olarak hesaplandı.

Grup 2 YYBÜ'de Kalan Orta Preterm Bebekler

Bu grupta 207 erken preterm bebek yer almıştır. Bebekler 54 farklı hastanede doğmuş olup, 48 farklı yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmiştir. Bebeklerin 78 tanesinde (%37,7) ROP gelişmişken, 129 bebekte (%62,9) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin beşinde (%6,4) tek taraflı ROP, 73 bebekte (%93,6) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi, 48 bebekte (%61,5) evre 1 ROP, 19 bebekte (%24,4) evre 2 ROP, dokuz bebekte (%11,5) evre 3 ROP, iki bebekte (%2,6) A-ROP olarak tespit edilmiştir. Bebeklerin üçünde (%1,4) en az bir gözde preplus, 10 tanesinde (%4,8) en az bir gözde plus hastalığa rastlanmıştır. 194 bebekte plus veya preplus hastalığa rastlanmamıştır.

197 bebekte (%95,2) tedavi gereksinimi olmazken, 9 bebekte (%4,3) tip 1 ROP bir bebekte ise (%0,5) A-ROP nedeniyle tedavi edilmiştir. Tedavi edilen 10 bebekten dördü (%40) tedavi gerektiğinde YYBÜ'de yatmaktayken, altı bebek (%60) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu. Bir bebekte (%10) tek taraflı TG-ROP gelişirken, dokuz bebekte (%90) çift taraflı TG-ROP gelişmiştir. Sağ göze uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%20) lazer tedavisi, sekiz bebekte (%80) anti-VEGF tedavi olmuştur. Sol göze uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%22,2) lazer tedavisi iken, yedi bebekte (%77,8) anti-VEGF tedavi olmuştur. İleri evre ROP (evre 4 ve üzeri) hiçbir bebekte saptanmamıştır.

176 bebekte (%85) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 31 bebekte (%15) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmamıştır. Bunlardan 17 tanesi (%54,8) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 14 bebeğin (%45,2) takiplerine devam edilmiştir. 10 bebek (%4,8) bizim kliniğimize gelmeden dış merkezde ROP muayenesi olmuştur. 2 bebekte (%1,0) çift taraflı basmadan beyaz izlenmiştir. Bir bebekte (%0,5) ROP olmadan tek taraflı periferal retinal hemoraji tespit edilmiştir. Ayrıca bebeklerin 196'sında (%94,7) NLK tıkanıklığına rastlanmamış, beş bebekte (%2,4) tek taraflı NLK tıkanıklığı, altı bebekte (%2,9) çift taraflı NLK tıkanıklığı gözlemlenmiştir.

Grup 2 YYBÜ'de kalan orta preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 32,85 ± 0,63 (32,00-33,42), ortalama doğum kilosu 1979,70 ± 391,29 (1700,00-

2201,25) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 26,62 ± 13,55 (18,25-30,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 38,62 ± 2,96 (37,00-38,71), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 45,03 ± 9,24 (40,00-45,57) olarak bulundu.

ROP saptanan 78 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 38,09 ± 2,05 (37,00-38,42), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 38,59 ± 2,08 (37,28-39,18) olarak hesaplandı.

Dış YYBÜ'de yatan 8 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısı 1,63 ± 1,06, medianı 1,00 (1,00-2,00) olarak bulundu. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 20 bebekte nakil sayısı ortalama 1,85 ± 1,69, medianı 1,00 (1,00-2,75) olarak belirlendi.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 3,56 ± 3,11, medianı 3,00 (2,00-4,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 3,65 ± 3,38, medianı 3,00 (2,00-4,00) olarak hesaplandı.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 40,36 ± 14,02 (30,99-44,94) olarak hesaplandı.

Tablo 10. Orta Preterm Bebeklerde YYBÜ Türüne Göre Oransal Karşılaştırma

	Grup 1 YYBÜ	n	Grup 2 YYBÜ	n	P Değeri
Grup 1 hastanede doğum Sıklığı	%95,65	23	%40.09	207	**0.000**
Rop Gelişme Sıklığı	%26.08	23	%36,71	207	0.220
Rop Gelişenlerde Bilateralite Sıklığı	%83,33	6	%93,42	76	0.376
Tedavi Gerektiren ROP Sıklığı	%0	23	%4,8	207	0.339
Retinal Vasküler Matürasyonun Tamamlanma Sıklığı	%78,26	23	%85.02	207	0.280
Vasküler Matürasyon Tamamlanmayan Bebeklerin Takipten Çıkma Oranları	%80	5	%54,83	31	0.292

Orta Preterm Bebeklerin Alt Grup Analizi

4.3.3.1. 32.Gestasyonel Haftada Doğan Bebekler (≥32 hafta ile <33 hafta arası)

Doğum haftası 32. postmenstürel hafta olan 99 bebek bu gruba dahil edilmiştir. Bu bebekler 32 farklı hastanede doğmuş olup 48 tanesi (%48,5) grup 1 hastanelerde doğmuş,51 tanesi (%51,5) grup 2 hastanelerde doğmuştur. Bebekler 36 farklı hastanenin YYBÜ'sünde yatmış olup bunların 10 tanesi (%10,1) grup 1, 89 tanesi ise (%89,9) grup 2 YYBÜ olarak tespit edilmiştir.

32. Postmenstürel haftada doğan bebeklerin 42'sinde (%42,4) ROP gelişirken, 57 bebekte (%57,6) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin 3'ünde (%7,1) tek taraflı ROP'a rastlanırken, 39 tanesinde (%92,9) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi 22 bebekte (%52,4) evre 1 ROP, 14 bebekte (%33,3) evre 2 ROP, 5 bebekte (%11,9) evre 3 ROP, 1 bebekte (%2,4) A-ROP olarak bulunmuştur. Bu bebeklerde en şiddetli plus seviyesi üç bebekte preplus iken (%3,0), dört bebekte (%4,0) en az bir gözde plus hastalığı gelişmiştir.

Doksan beş bebekte (%96,0) tedavi gereksinim ortaya çıkmazken, 4 bebekte (%4,0) tip 1 ROP nedeniyle tedavi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan 4 bebeğin 2 tanesi (%50) tedavi gerektiği esnada YYBÜ'de yatmaktayken, 2 bebek (%50) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu. TG-ROP saptanan bebeklerin 1 tanesinde (%25,0) tek taraflı TG-ROPROP gelişirken, 3 bebekte (%75,0) çift taraflı TG-ROP gelişmiştir.

Sağ göze uygulanan ilk tedavi dört bebekte de (%100) anti-VEGF tedavisi olmuştur. Sol göze uygulanan ilk tedavi üç bebekte de (%100) anti-VEGF tedavi olmuştur. Hiçbir bebekte evre 4 ve üzeri olan ileri evre ROP'a rastlanmadı.

Doksan dokuz bebeğin, 83'ünde (%83,8) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 16 bebekte (%16,2) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. 11 bebek (%68,8) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 5 bebeğin (%31,3) takiplerine devam edildi. 6 (%6,1) bebek bizim kliniğimize gelmeden dış merkez YYBÜ'de ROP muayenesi olmuştur.

Hiçbir bebekte basmadan beyaz izlenmedi. Bir bebekte (%1,0) ROP gelişmeden tek taraflı periferal retinal hemoraji gelişti. Beş bebekte (%5,1) tek taraflı NLK tıkanıklığı, dört bebekte (%4,0) çift taraflı NLK tıkanıklığı izlenirken, 90 bebekte (%90,9) NLK tıkanıklığına rastlanmadı.

Bu gruptaki bebeklerin ortalama doğum haftası 32,23 ± 0,31 (32,00-32,42) hafta, ortalama doğum kilosu 1814,73 ± 331,15 (1600,00-2045,00) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 30,45 ± 14,00 (23,00-37,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 38,42 ± 3,14 (36,57-38,86), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması ise 45,27 ± 8,38 (40,00-47,00) olarak bulundu.

ROP saptanan 42 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 37,67 ± 2,22 (36,68-37,68), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 38,28 ± 2,25 (37,00-38,61) olarak hesaplandı.

Dış YYBÜ'de yatan 5 bebeğin kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 1,80 ± 1,30, medianı 1,00 (1,00-3,00) olarak tespit edildi. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 10 bebeğin yapılan nakil sayısının ortalaması 1,60 ± 1,35, medianı 1,00 (1,00-2,50) olarak bulundu.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 3,84 ± 3,10, medianı 3,00 (2,00-5,00), matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 3,90 ± 3,25, medianı 3,00 (2,00-5,00) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 42,03 ± 15,92 (32,73-44,26) olarak hesaplandı.

4.3.3.2. 33.Gestasyonel Haftada Doğan Bebekler (≥33 hafta ile <34 hafta arası)

Doğum haftası 33. gestasyonel hafta olan bebek131 bebek bu grupta analiz edildi. Bu bebekler 46 farklı hastanede doğmuş olup; 57 tanesi (%43,5) grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş 74 tanesi (%56,5) grup 2 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuştur. Bebekler 47 farklı hastanenin YYBÜ'sünde yatmış olup bunların 13 tanesi (%9,9) grup 1, 118 tanesi ise (%90,1) grup 2 YYBÜ olarak tespit edilmiştir.

Yüz otuz bir bebeğin 42'sinde (%32,1) ROP gelişirken, 89 bebekte (%67,9) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen 42 bebeğin 3'ünde (%7,1) tek taraflı ROP'a rastlanırken, 39 tanesinde (%92,9) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi 30 bebekte (%71,4) evre 1 ROP, 7 bebekte (%16,7) evre 2 ROP, 4 bebekte (%9,5) evre 3 ROP, 1 bebekte (%2,4) A-ROP olarak bulunmuştur. Bu gruptaki bebeklerde en şiddetli plus seviyesi altı bebekte (%4,6) en az bir gözde plus hastalığı gelişirken, 125 bebekte (%95,4) plus veya preplus hastalık gelişmemiştir.

125 bebekte (%95,4) tedavi gereksinimi ortaya çıkmazken, 5 bebekte (%3,8) tip 1 ROP, 1 bebekte (%0,8) A-ROP nedeniyle tedavi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan 6 bebeğin 2 tanesi (%33,3) tedavi gerektiği esnada YYBÜ'de yatmaktayken, 4 bebek (%66,6) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu. TG-ROP saptanan bebeklerin altısında da (%100) çift taraflı ROP gelişmiştir.

Sağ göze uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%33,3) lazer tedavisi, dört bebekte (%66,6) anti-VEGF tedavi olmuştur. Sağ göze uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%33,3) lazer tedavisi, dört bebekte (%66,6) anti-VEGF tedavi olmuştur. Hiçbir bebekte ileri evre ROP'a rastlanmadı.

Yüz on bir bebekte (%84,7) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 20 bebekte (%15,3) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. Bunlardan 10 tanesi (%50,0) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 10 bebeğin (%50,0) takiplerine devam edildi. 5 bebek (%3,8) bizim kliniğimize gelmeden dış merkez YYBÜ'de ROP muayenesi olmuştur. İki bebekte (%1,5) çift taraflı basmadan beyaz izlendi. Bir bebekte (%0,8) ROP gelişmeden çift taraflı periferal retinal hemoraji gelişti. İki bebekte (%1,5) tek taraflı NLK tıkanıklığı, iki bebekte (%1,5) çift taraflı NLK tıkanıklığı izlenirken, 127 bebekte (%96,9) NLK tıkanıklığına rastlanmadı.

Bu gruptaki bebeklerin ortalama doğum haftası 33,31 ± 0,31 (33,00-33,57), ortalama doğum kilosu 2070,77 ± 396,57 (1811,25-2250,00) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 22,60 ± 12,14 (13,50-29,50) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 38,90 ± 2,90 (37,42-39,00), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 44,48 ± 9,42 (39,71-44,57) olarak bulundu.

ROP saptanan 42 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 38,79 ± 2,40 (37,53-39,14), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 39,14 ± 2,40 (37,71-40,00) olarak hesaplandı.

Dış YYBÜ'de yatan 4 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 1,25 ± 0,50, medianı 1,00 (1,00-1,75) olarak bulundu. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 11 bebekte, nakil sayısının ortalaması 2,00 ± 1,95, medianı 1,00 (1,00-3,00) olarak hesaplandı.

60.haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 3,15 ± 2,92, medianı 2,00 (1,00-3,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 3,26 ± 3,26, medianı 2,00 (1,00-3,00) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 40,79 ± 16,28 (30,71-47,53) olarak hesaplandı.

4.3.4. Geç Preterm Bebekler

34. 35. ve 36. gestasyonel haftada doğanlar geç preterm sınıfında değerlendirildi. Bu grupta 681 bebek tespit edildi. Bu bebekler 81 farklı hastanede doğmuş olup 271 tanesi (%39,8) grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş, 407 tanesi (%59,8) grup 2 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuştur. Üç bebeğin doğduğu hastane bilgisine ulaşılamamıştır. Bebekler 77 farklı hastanenin YYBÜ'sünde yatmış olup bunların 117 tanesi (%17,2) grup 1, 560 tanesi ise (%82,2) grup 2 YYBÜ olarak tespit edilmiştir. Dört bebeğin YYBÜ bilgisine ulaşılamamıştır.

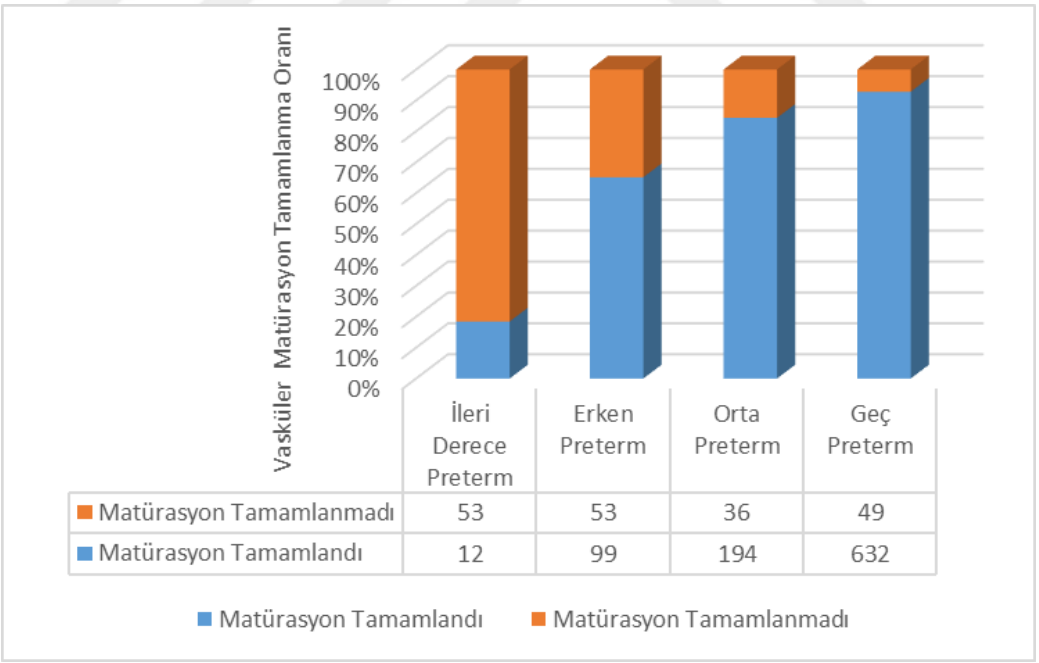
681 bebeğin 591'inde (%86,8) ROP gelişmediği, 90 bebekte (%13,2) ise ROP geliştiği gözlenmiştir. ROP gelişen bebeklerin lateralitesi incelendiğinde, 14 bebekte (%15,6) tek taraflı, 76 bebekte (%84,4) ise çift taraflı ROP tespit edilmiştir.

ROP evrelerine göre dağılımda, 73 bebekte (%81,1) en şiddetli ROP evresi evre 1, 14 bebekte (%15,6) evre 2, 1 bebekte (%1,1) evre 5 ve 2 bebekte (%2,2) A-ROP tespit edilmiştir. Plus hastalığı durumunda ise 1 bebekte (%0,1) en az bir gözde preplus, 2 bebekte (%0,3) en az bir gözde plus hastalığı gelişmiştir. 678 bebekte ise (%99,6) hiç plus hastalığı görülmemiştir.

Tedavi gereksinimleri incelendiğinde, 681 bebeğin 678'inde (%99,6) tedavi gereksinimi bulunmamıştır. Ancak 2 bebekte (%0,3) A-ROP ve 1 bebekte (%0,1) ileri evre ROP gelişmiştir. Tedavi uygulanan 3 bebekten 1'i tedavi esnasında yoğun bakımda yatmakta iken, 2 bebek yoğun bakımdan taburcu edildikten sonra tedavi almıştır. TG-ROP lateralitesi incelendiğinde ise 3 bebekte de (%100) çift taraflı TG-ROP tespit edilmiştir.

Sağ göze uygulanan ilk tedavi 2 bebekte (%100) anti-VEGF, sol göze uygulanan ilk tedavi de aynı şekilde 2 bebekte (%100) anti-VEGF olarak gerçekleştirilmiştir. İleri evre ROP tespit edilen bebek ROP vitreoretinal cerrahisi yapılan merkeze konsülte edilmiştir.

Retinal vasküler matürasyon durumu incelendiğinde, 632 bebekte (%92,8) retinal vasküler matürasyonun 60. haftaya kadar tamamlandığı, 49 bebekte (%7,2) ise tamamlanmadığı gözlenmiştir. Retinal vasküler matürasyonu tamamlanmayan 49 bebeğin 45'i (%91,8) takipten çıkmış, 4 bebeğin (%8,2) ise takiplerine devam edilmiştir.



Şekil 14. Prematüre Gruplarında 60. Haftaya Kadar Retinal Vasküler Matürasyon Tamamlanma Oranı

Bir bebekte (%0,1) tek taraflı basmadan beyaz, altı bebekte (%0,9) çift taraflı basmadan beyaz tespit edilmiştir. 7 bebekte (%1,0) ROP gelişmeden tek taraflı periferal retinal hemoraji, 1 bebekte (%0,1) ROP gelişmeden hem arka kutup hem periferal hemoraji tespit edilmiştir. NLK (Nazolakrimal Kanal) tıkanıklığı durumunda, 17 bebekte (%2,5) tek taraflı, 11 bebekte (%1,6) çift taraflı NLK tıkanıklığı gözlenirken, 653 bebekte (%95,9) NLK tıkanıklığı bulunmamaktadır.

Geç preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 35,28 ± 0,87 (34,57-36,00), ortalama doğum kilosu 2443,73 ± 478,64 (2100,00-2740,00) gram, yoğun bakımda kalma süresi ortalama 15,65 ± 10,90 (9,00-21,00) gün olarak bulundu.

İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 40,36 ± 2,66 (39,00-40,71), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması ise 42,17 ± 4,41 (40,00-43,00) olarak hesaplandı.

ROP saptanan 90 bebekte ilk ROP'un tespit edildiği hafta ortalaması 39,09 ± 6,05 (38,86-40,57), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması 40,13 ± 1,77 (39,00-40,71) olarak bulundu.

İç YYBÜ'de yatan bir bebekte iç YYBÜ'de yapılmış muayene sayısı 6 olarak bulundu. Dış YYBÜ'den gelen 3 bebekte kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 1,67 ± 0,58, medianı 2,00 (1,00-2,00) olarak hesaplandı. Transport ekibiyle nakledilen 8 bebekte nakil sayısı ortalama 1,50 ± 0,53, medianı 1,50 (1,00-2,00) olarak belirlendi.

60.haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısı ortalama 1,68 ± 1,26, medianı 1,00 (1,00-2,00), matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısı ortalama 1,70 ± 1,45, medianı 1,00 (1,00-2,00) olarak tespit edildi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 36,80 ± 11,64 (29,96-42,00) olarak hesaplandı.

Tablo 11. Geç preterm bebeklerin YYBÜ türüne göre karşılaştırılması

	Grup 1 YYBÜ	n	Grup 2 YYBÜ	n	P Değeri
Doğum Haftası	35,46 ± 0,92	117	35,24 ± 0,85	560	0,020
Doğum Kilosu (gram)	2456,90 ± 467,25	116	2439,42 ± 481,08	554	0,716
Yoğun Bakımda Kaldığı Gün Sayısı	11,85 ± 12,05	117	16,45 ± 10,50	545	0,000
İlk ROP Muayene Haftası	40,73 ± 3,10	117	40,28 ± 2,57	560	0,147
Son Muayene Haftası	41,74 ± 5,04	117	42,24 ± 4,25	560	0,318
İlk ROP Saptandığı Hafta	32,93 ± 16,15	6	39,47 ± 4,60	83	0,367
En Şiddetli ROP Saptandığı Hafta	39,71 ± 1,19	5	40,12 ± 1,80	83	0,497
Transport Ekibi Eşliğinde Kaç Kez Nakil Edildi	1,00 ± 0,00	1	1,57 ± 0,53	7	0,356
60. Haftaya Kadar Yapılan Muayene Sayısı	1,41 ± 0,88	117	1,73 ± 1,32	560	0,001
Matürasyon Tamamlanana Kadar Yapılan Muayene Sayısı	1,41 ± 0,88	117	1,76 ± 1,53	560	0,001

Grup 1 YYBÜ'de Kalan Geç Preterm Bebekler

Bu grupta 117 geç preterm bebek yer almıştır. Bebekler 24 farklı hastanede doğmuş olup, bunlardan 115'i (%89,7) grup 1 hastanelerde, 11 tanesi (%9,4) ise grup 2 hastanelerde doğmuştur. Bebekler 13 farklı yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmiştir. Bebeklerin 5'inde (%4,3) ROP gelişmişken, 112 bebekte (%95,7) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen bebeklerin tamamında çift taraflı ROP görülmüştür (%100). En şiddetli ROP evresi, 4 bebekte (%80) evre 1, 1 bebekte (%20) evre 2 olarak tespit edilmiştir. Bebeklerin hiçbirinde plus veya preplus hastalığa rastlanmamıştır. Ayrıca, hiçbir bebekte tedavi gereksinimi olmamış ve ileri evre ROP (evre 4 ve üzeri) saptanmamıştır. Bebeklerin hiçbirinde tedavi gereksinimi olmamıştır. İleri evre ROP (evre 4 ve üzeri) hiçbir bebekte saptanmamıştır.

Bebeklerin 109'unda (%93,2) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 8 bebekte (%6,8) tamamlanmamıştır. 8 bebeğin tamamı (%100) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkmıştır. Bebeklerin 116'sında (%99,1) basmadan beyaz izlenmemiş, sadece 1 bebekte (%0,9) çift taraflı basmadan beyaz görülmüştür. Ayrıca, 114 bebekte (%97,4) ROP olmadan preretinal hemoraji tespit edilmezken, 2 bebekte (%1,7) tek taraflı periferal hemoraji ve 1 bebekte (%0,9)

tek taraflı arka kutup ve periferal hemoraji tespit edilmiştir. Sadece 3 bebekte (%2,6) tek taraflı NLK tıkanıklığı gözlemlenmiştir.

Grup 1 YYBÜ'de kalan geç preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 35,46 ± 0,92 (34,78-36,21), ortalama doğum kilosu 2456,90 ± 467,25 (2082,50-2757,50) gram, yoğun bakımda kalma süresi ortalama 11,85 ± 12,05 (4,00-15,00) gün olarak bulundu.

İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 40,73 ± 3,10 (39,28-40,86), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması ise 41,74 ± 5,04 (39,93-42,86) olarak hesaplandı.

ROP saptanan 6 bebekte ilk ROP'un tespit edildiği hafta ortalaması 32,93 ± 16,15 (28,71-40,22), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması 39,71 ± 1,19 (38,64-40,93) olarak bulundu.

İç YYBÜ'de yatan bir bebek 6 kez muayene edildi. Transport ekibiyle nakledilen 1 bebekte nakil sayısı 1,00 olarak tespit edildi.

60.haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısı ortalama 1,41 ± 0,88, medianı 1,00 (1,00-2,00), matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısı ortalama 1,41 ± 0,88, medianı 1,00 (1,00-2,00) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 33,39 ± 6,21 (28,53-39,97) olarak hesaplandı.

Grup 2 YYBÜ'de Kalan Geç Preterm Bebekler

Bu grupta 560 geç preterm bebek yer almıştır. Bebekler 71 farklı hastanede doğmuş olup, bunlardan 164'ü (%29,3) grup 1 hastanelerde, 394 tanesi (%70,4) ise grup 2 hastanelerde doğmuştur. Bebekler 66 farklı yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 560 bebeğin 477'inde (%85,2) ROP gelişmediği, 83'ünde (%14,8) ROP geliştiği tespit edilmiştir. ROP gelişen 83 bebeğin 14'ünde (%16,9) tek taraflı, 69'unda (%83,1) çift taraflı ROP gözlenmiştir. ROP gelişen bebekler arasında 68'inde (%81,9) evre 1, 12'sinde (%14,5) evre 2, 1'inde (%1,2) evre 5, 2'sinde (%2,4) agresif ROP (A-ROP) saptanmıştır.

Bebeklerin 1'inde (%0,2) en az bir gözde preplus gelişimi, 2'sinde (%0,4) en az bir gözde plus gelişimi kaydedilmiştir. 557 bebekte plus veya preplus hastalığa rastlanmamıştır. 560 bebeğin 557'sinde (%99,5) tedavi gereksinimi olmamış, 3'ünde (%0,5) tedavi gereksinimi olmuştur. Tedavi gereksinimi olan bebeklerin 2'sinde (%0,4) A-ROP, 1'inde (%0,2) evre 4 ve üzeri ROP saptanmıştır. Tedavi edilen 3 bebekten birisi (%33,3) tedavi gerektiğinde YYBÜ'de yatmaktayken, 2 bebek (%66,7) tedavi gerektiğinde YYBÜ'den taburcu olmuştu. Bu bebeklerin üçünde de çift taraflı TG-ROP gelişmiştir. Sağ ve sol göze uygulanan ilk tedavi olarak 2 bebekte anti-VEGF enjeksiyonu tercih edilmiştir. İleri evre ROP tespit edilen bir bebekte çift taraflı ileri evre ROP tespit edilmiştir.

Bebeklerin 519'unda (%92,7) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 41 bebekte (%7,3) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmamıştır. Bunlardan 37'si (%90,2) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 4 bebeğin (%9,8) takiplerine devam edilmiştir. Bebeklerin 554'ünde (%98,9) basmadan beyaz izlenmemiş, sadece bir bebekte (%0,2) tek taraflı basmadan beyaz, beş bebekte (%0,9) çift taraflı basmadan beyaz görülmüştür. Ayrıca 5 bebekte (%0,9) ROP olmadan tek taraflı periferal hemoraji tespit edilmiştir. 13 bebekte (%2,3) tek taraflı NLK tıkanıklığı, 11 bebekte (%2,0) çift taraflı NLK tıkanıklığı gözlemlenmiştir.

Grup 2 YYBÜ'de kalan geç preterm bebeklerde ortalama doğum haftası 35,24 ± 0,85 (34,57-36,00), ortalama doğum kilosu 2439,42 ± 481,08 (2100,00-2730,00) gram, yoğun bakımda kalma süresi ortalama 16,45 ± 10,50 (10,00-21,00) gün olarak bulundu.

İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 40,28 ± 2,57 (39,00-40,71), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması ise 42,24 ± 4,25 (40,00-43,00) olarak hesaplandı.

ROP saptanan 83 bebekte ilk ROP'un tespit edildiği hafta ortalaması 39,47 ± 4,60 (38,86-40,57), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması 40,12 ± 1,80 (39,00-40,71) olarak bulundu.

Dış YYBÜ'de yatmakta olan 3 bebek bize gelmeden ortalama 1,67 ± 0,58 medianı 2 (1,0-2,0) kez muayene olmuştur. Transport ekibiyle nakledilen 7 bebekte nakil sayısı ortalama 1,57 ± 0,53 (1,00-2,00) olarak tespit edildi.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısı ortalama 1,73 ± 1,32, medianı 1,00 (1,00-2,00), matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısı ortalama 1,76 ± 1,53, medianı 1,00 (1,00-2,00) olarak belirlendi. En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 36,80 ± 11,94 (29,96-42,00) olarak hesaplandı.

Tablo 12. Geç Preterm Bebeklerde YYBÜ Türüne Göre Oransal Karşılaştırma

	Grup 1 YYBÜ	n	Grup 2 YYBÜ	n	P (X^2)
Grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanede doğum Sıklığı	%90,51	116	%29,39	558	**0.000**
Rop Gelişme Sıklığı	%4.27	117	%14,64	560	**0.001**
Rop Gelişenlerde Bilateralite Sıklığı	%100	5	%82,92	82	0.407
Tedavi Gerektiren ROP Sıklığı	%0	117	%0.53	560	0.565
Retinal Vasküler Matürasyonun Tamamlanma Sıklığı	%93,16	117	%92,67	560	0.520
Vasküler Matürasyon Tamamlanmayan Bebeklerin Takipten Çıkma Oranları	%100	8	%90,24	41	0.478

Geç Preterm Bebeklerin Alt Grup Analizi

4.3.4.1. 34.Gestasyonel Haftada Doğan Bebekler (≥34 hafta ile <35 hafta arası)

Doğum haftası 34. postmenstürel hafta olan225 bebek bu gruba dahil edilmiştir. Bu bebekler 52 farklı hastanede doğmuş olup; 94 tanesi (%41,8) grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş, 131 tanesi (%58,2) grup 2YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuştur. Bebekler 56 farklı hastanenin YYBÜ'sünde yatmış olup bunların 30 tanesi (%13,5) grup 1, 193 tanesi ise (%86,5) grup 2 YYBÜ olarak tespit edilmiştir.

İki yüz yirmi beş bebeğin 49'unda (%21,78) ROP gelişirken, 176 bebekte (%78,22) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen 49 bebeğin 6'sında (%12,2) tek taraflı ROP'a rastlanırken, 43 tanesinde (%87,8) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli

ROP evresi 37 bebekte (%75,5) evre 1 ROP, 11 bebekte (%22,4) evre 2 ROP, 1 bebekte (%2,0) A-ROP olarak bulunmuştur. Bu gruptaki bebeklerde en şiddetli plus seviyesi bir bebekte (%0,4) en az bir gözde preplus hastalığı, bir bebekte (%0,4) en az bir gözde plus hastalığı gelişirken, 223 bebekte (%99,2) plus veya preplus hastalık gelişmemiştir.

224 bebekte (%99,6) tedavi gereksinimi ortaya çıkmazken, sadece bir bebekte (%0,4) A-ROP nedeniyle tedavi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan bir bebek tedavi gerektiği esnada YYBÜ'de yatmaktaydı ve çift taraflı ROP gelişmiştir.

Sağ göze uygulanan ilk tedavi iki bebekte (%33,3) lazer tedavisi, dört bebekte (%66,6) anti-VEGF tedavi olmuştur. Sağ ve sol göze uygulanan ilk tedavi anti-VEGF tedavi olmuştur. Hiçbir bebekte ileri evre ROP'a rastlanmadı.

İki yüz altı bebekte (%91,6) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 19 bebekte (%8,4) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. Bunlardan 17 tanesi (%89,5) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 2 bebeğin (%10,5) takiplerine devam edildi. İki bebek (%0,9) bizim kliniğimize gelmeden dış merkez YYBÜ'de ROP muayenesi olmuştur.

Bir bebekte (%0,4) tek taraflı, iki bebekte ise (%0,9) çift taraflı basmadan beyaz izlendi. Beş bebekte (%2,2) ROP gelişmeden tek taraflı periferal retinal hemoraji gelişti. Dokuz bebekte (%4,0) tek taraflı NLK tıkanıklığı izlenirken 216 bebekte (%96,0) NLK tıkanıklığına rastlanmadı.

Bu gruptaki bebeklerin ortalama doğum haftası 34,28 ± 0,31 (34,00-34,57), ortalama doğum kilosu 2251,78 ± 373,82 (1960,00-2500,00) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 18,42 ± 10,64 (10,00-23,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 39,68 ± 3,18 (38,28-39,57), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 42,66 ± 4,99 (39,28-43,57) olarak bulundu.

ROP saptanan 49 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 39,44 ± 1,50 (38,28-40,35), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 39,70 ± 1,74 (38,50-40,42) olarak hesaplandı.

Dış YYBÜ'de yatan 2 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısının ortalaması 1,50 ± 0,71, medianı 1,50 (0,75-11,00) olarak bulundu. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 5 bebekte, nakil sayısının ortalaması 1,20 ± 0,45, medianı 1,00 (1,00-1,50) olarak hesaplandı.

Altmışıncı postmenstürel haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 2,18 ± 1,67, medianı 2,00 (1,00-3,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 2,20 ± 1,75, medianı 2,00 (1,00-3,00) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 38,32 ± 11,76 (30,03-43,51) olarak hesaplandı.

4.3.4.2. 35.Gestasyonel Haftada Doğan Bebekler (≥35 hafta ile <36 hafta arası)

Doğum haftası 35. postmenstrüel hafta olan 248 bebek bu gruba dahil edilmiştir. Bu bebekler 56 farklı hastanede doğmuş olup; 93 tanesi (%37,5) grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş, 155 tanesi (%62,5) grup 2 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuştur. Bebekler 51 farklı hastanenin YYBÜ'sünde yatmış olup bunların 39 tanesi (%15,7) grup 1, 209 tanesi ise (%84,3) grup 2 YYBÜ olarak tespit edilmiştir.

248 bebeğin 26'sında (%10,5) ROP gelişirken, 222 bebekte (%89,5) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen 26 bebeğin 7'sinde (%10,5) tek taraflı ROP'a rastlanırken, 19 tanesinde (%73,1) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi 22 bebekte (%84,6) evre 1 ROP, 2 bebekte (%7,7) evre 2 ROP, 1 bebekte (%3,8) evre 5 ROP, 1 bebekte (%3,8) A-ROP olarak bulunmuştur. Bu gruptaki bebeklerde en şiddetli plus seviyesi bir bebekte (%0,4) en az bir gözde plus hastalığı seviyesinde iken, 247 bebekte (%99,6) plus veya preplus hastalık gelişmemiştir.

İki yüz kırk altı bebekte (%99,2) tedavi gereksinimi ortaya çıkmazken, bir bebekte (%0,4) evre 4 ve üzeri ROP gelişmiştir, bir bebekte (%0,4) A-ROP nedeniyle tedavi uygulanmıştır. Tedavi gerektiren 2 bebeğin 2 tanesi (%100) tedavi gerektiği esnada YYBÜ'den taburcu olmuştu. TG-ROP saptanan bebeklerin ikisinde de (%100) çift taraflı ROP gelişmiştir. Sağ ve sol göze uygulanan ilk tedavi bir bebekte

anti-VEGF tedavi olmuştur. İleri evre ROP saptanan bebek, ROP vitreoretinal cerrahisinin bulunduğu merkeze konsülte edildi.

İki yüz yirmi yedi bebekte (%91,5) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 21 bebekte (%8,5) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. Bunlardan 19 tanesi (%90,5) retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıkarken, 2 bebeğin (%9,5) takiplerine devam edildi. 2 bebek (%0,8) bizim kliniğimize gelmeden dış merkez YYBÜ'de ROP muayenesi olmuştur.

Dört bebekte (%1,6) çift taraflı basmadan beyaz izlendi. Bir bebekte (%0,4) ROP gelişmeden tek taraflı periferal retinal hemoraji gelişti. Dört bebekte (%1,6) tek taraflı NLK tıkanıklığı, beş bebekte (%2,0) çift taraflı NLK tıkanıklığı izlenirken, 239 bebekte (%96,4) NLK tıkanıklığına rastlanmadı.

Bu gruptaki bebeklerin doğum haftası 35,31 ± 0,30 (35,00-35,57), ortalama doğum kilosu 2408,56 ± 434,08 (2080,00-2742,50) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 16,29 ± 13,05 (10,00-20,75) gün olarak hesaplandı. İlk ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 40,24 ± 2,38 (39,28-40,14), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 41,78 ± 4,99 (39,57-42,71) olarak bulundu.

ROP saptanan 27 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 38,80 ± 7,98 (39,28-40,28), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 40,41 ± 1,91 (39,50-40,90) olarak hesaplandı.

İç YYBÜ'de yatan 1 bebekte, YYBÜ'de yatmakta iken yapılan muayene sayısı 6 olarak bulundu. Dış YYBÜ'de yatan 1 bebekte, kliniğe gelmeden önce yapılan muayene sayısı 2 olarak tespit edildi. Transport ekibi eşliğinde nakledilen 3 bebekte, nakil sayısının ortalaması 2,00 ± 0,00, medianı 2,00 olarak hesaplandı.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 1,56 ± 1,10, medianı 1,00 (1,00-2,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması ise 1,60 ± 1,52, medianı 1,00 (1,00-2,00) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 35,51 ± 13,07 (28,00-39,99) olarak hesaplandı.

4.3.4.3. 36. Gestasyonel Haftada Doğan Bebekler (≥36 hafta ile <37 hafta arası)

Doğum haftası 36. postmenstürel hafta olan 208 bebek bu gruba dahil edilmiştir. Bu bebekler 47 farklı hastanede doğmuş olup; 84 tanesi (%40,4) grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş, 121 tanesi (%58,2) grup 2 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuştur. Üç hastanın doğduğu hastane bilgisine ulaşılamamıştır. Bebekler 47 farklı hastanenin YYBÜ'sünde yatmış olup bunların 48 tanesi (%23,1) grup 1, 158 tanesi ise (%76,0) grup 2 YYBÜ olarak tespit edilmiştir. İki bebeğin YYBÜ bilgisine ulaşılamamıştır.

36. haftada doğan bebeklerin 15'inde (%7,2) ROP gelişirken, 193 bebekte (%92,8) ROP gelişmemiştir. ROP gelişen 15 bebeğin bir tanesinde (%6,7) tek taraflı ROP'a rastlanırken, 14 tanesinde (%93,3) çift taraflı ROP görülmüştür. En şiddetli ROP evresi 14 bebekte (%93,3) evre 1 ROP, 1 bebekte (%6,7) evre 2 ROP olarak bulunmuştur. Bu gruptaki bebeklerin hiçbirinde plus veya preplus hastalık gelişmemiştir.

Bu gruptaki bebeklerin hiçbirinde (%100) tedavi gereksinimi ortaya çıkmamıştır. Hiçbir bebekte ileri evre ROP'a rastlanmadı. 199 bebekte (%95,7) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanırken, 9 bebekte (%4,3) retinal vasküler matürasyon 60. haftaya kadar tamamlanmadı. Dokuz bebeğin hepsi retinal vasküler matürasyon tamamlanmadan takipten çıktı.

Dış YYBÜ'de kalan hiçbir bebek bizim kliniğimize gelmeden dış merkez YYBÜ'de ROP muayenesi olmamıştır. Hiçbir bebekte basmadan beyaz izlenmedi. Bir bebekte (%0,5) ROP gelişmeden tek taraflı periferal retinal hemoraji, bir bebekte (%0,5) ROP gelişmeden tek taraflı arka kutup ve periferal hemoraji gelişti. Dört bebekte (%1,9) tek taraflı NLK tıkanıklığı, altı bebekte (%2,9) çift taraflı NLK tıkanıklığı izlenirken, 198 bebekte (%95,2) NLK tıkanıklığına rastlanmadı.

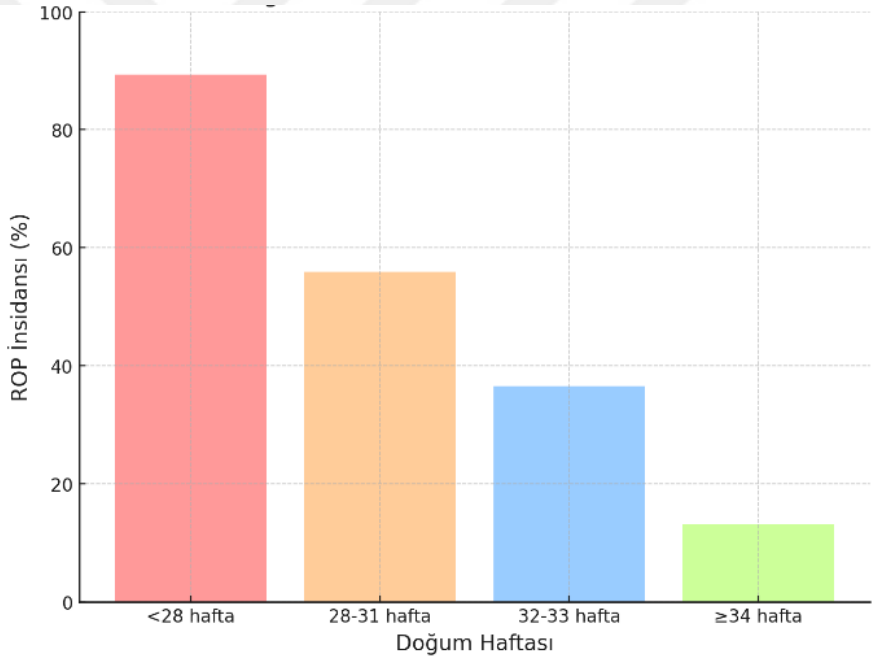
Bu gruptaki bebeklerin ortalama doğum haftası 36,31 ± 0,31 (36,00-36,57), ortalama doğum kilosu 2694,74 ± 521,85 (2322,50-3017,50) gram, ortalama yoğun bakımda kalma süresi 12,02 ± 6,67 (7,00-15,00) gün olarak hesaplandı. İlk ROP

muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 41,25 ± 2,08 (40,28-41,00), son ROP muayenesinin yapıldığı hafta ortalaması 42,12 ± 2,59 (40,42-43,00) olarak bulundu.

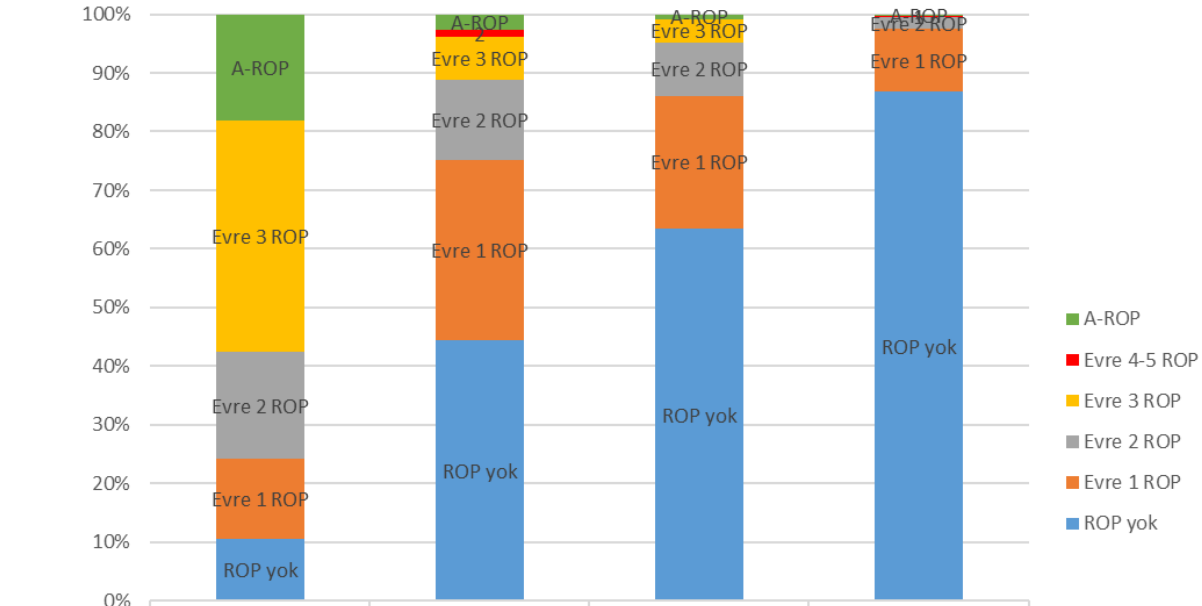
ROP saptanan 15 bebekte ilk ROP'un saptandığı hafta ortalaması 38,44 ± 10,42 (40,28-41,86), en şiddetli ROP'un saptandığı hafta ortalaması ise 41,06 ± 1,11 (40,28-41,86) olarak hesaplandı.

60. haftaya kadar yapılan toplam muayene sayısının ortalaması 1,29 ± 0,58, medianı 1,00 (1,00-1,00) olarak bulundu. Matürasyon tamamlanıncaya kadar yapılan muayene sayısının ortalaması da 1,29 ± 0,58, medianı 1,00 (1,00-1,00) olarak belirlendi.

En şiddetli ROP'un gelişme günü ortalaması 34,06 ± 7,92 (29,05-38,99) olarak hesaplandı.

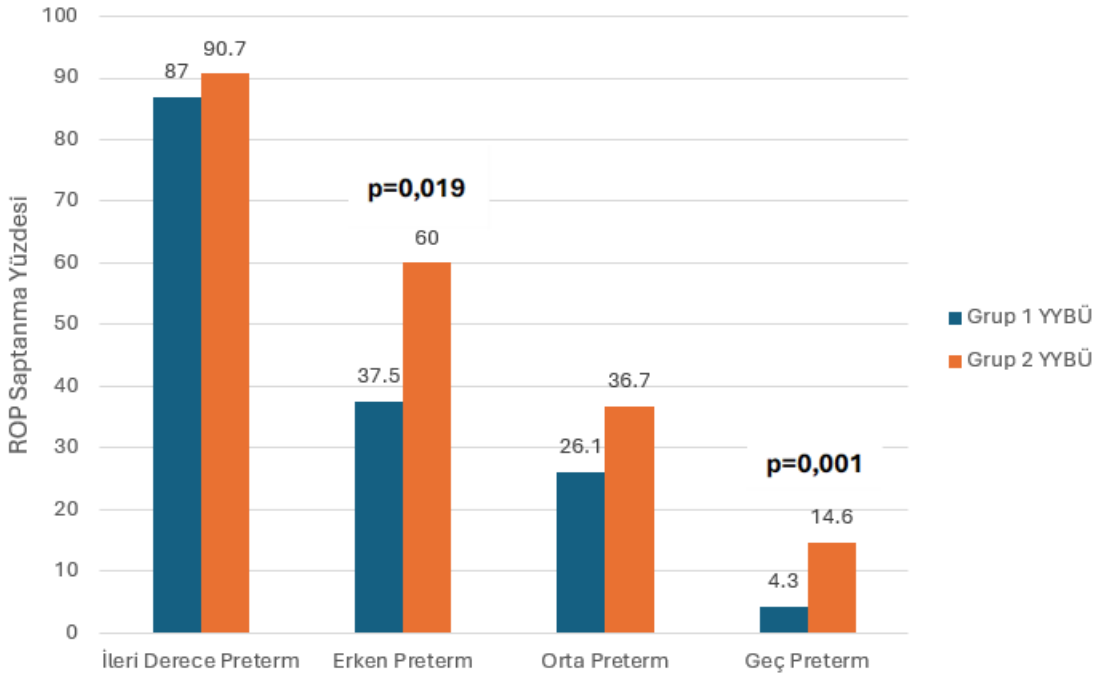


Şekil 15. Doğum Haftasına Göre ROP İnsidansları

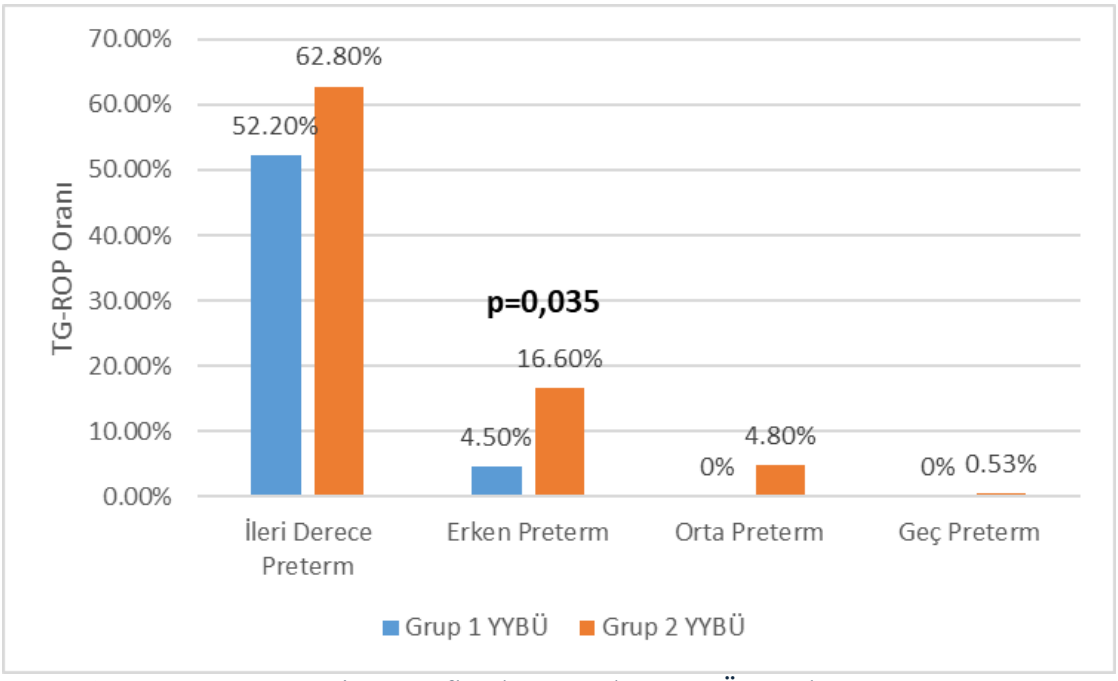


	İleri Derece Preterm	Erken Preterm	Orta Preterm	Geç Preterm
A-ROP	12	4	2	2
Evre 4-5 ROP		2		1
Evre 3 ROP	26	11	9	
Evre 2 ROP	12	21	21	14
Evre 1 ROP	9	47	52	73
ROP yok	7	68	146	591

Şekil 16. Prematüre Gruplarında ROP Evrelerinin Dağılımı



Şekil 17. Prematürite Sınıflandırmasında YYBÜ Grubuna Göre ROP Sıklığı



Şekil 18. Prematürite Sınıflandırmasında YYBÜ Grubuna Göre TG-ROP Oranı

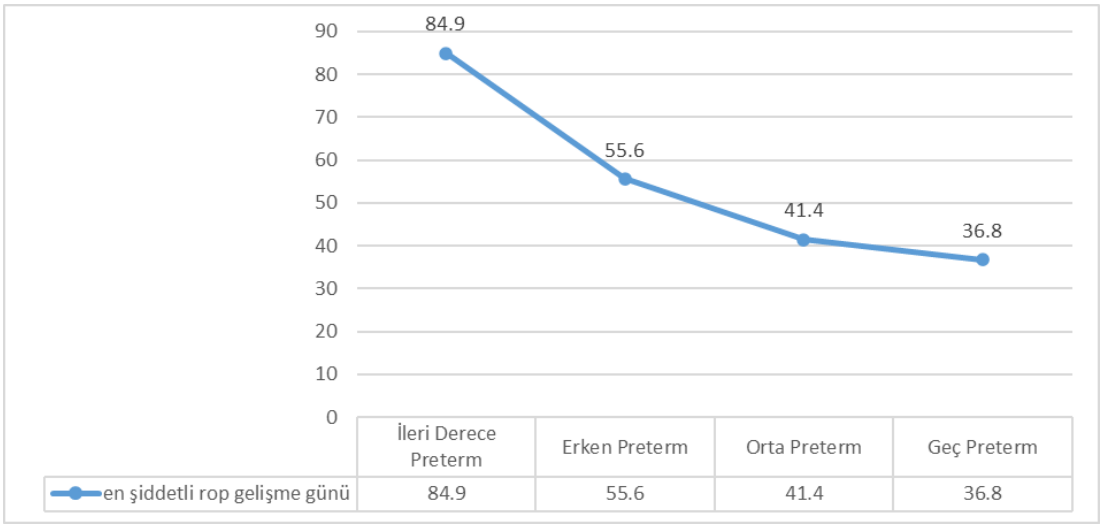
Ülkemizde yapılmış prospektif ve aktif olarak neonatolog uzmanının çalıştığı 69 YYBÜ merkezinde yatmış olan tüm bebeklerin ROP sıklığını ve TG-ROP sıklığını bildirdiği çalışmadaki doğum haftalarına göre yapılmış sınıflamaya göre ROP sıklığı aşağıdaki tabloda sunulmuştur.(6)

Tablo 13. Baş ve ark yaptığı çalışmada ROP sıklığı ve TG-ROP oranları

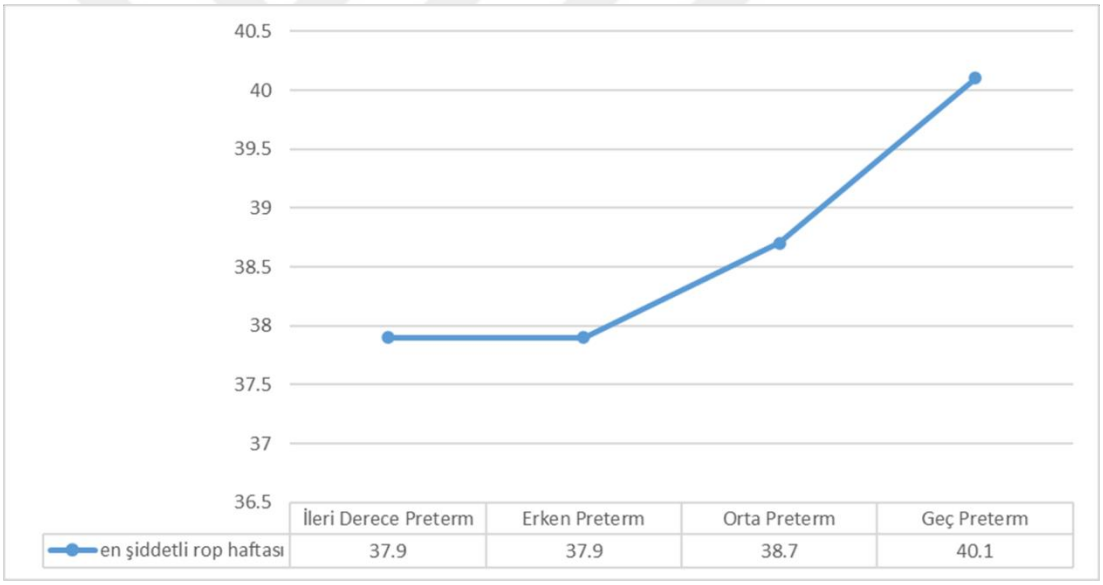
Gestasyon Haftası	Baş 2018 Taranmış bebek	Baş 2018 ROP Saptanma Oranı	Baş 2018 Tedavi Gerektiren ROP Oranı
≤28	1539	968 (%62,9)	332(%21,6)
29-32	3425	666 (%19,4)	76(%2,2)
33-35	1030	56(%6,1)	6 (%0,6)
> 35	121	5(%4,1)	0

Tablo 14. Bizim çalışmamızda YYBÜ gruplarında ROP sıklığı ve TG-ROP oranları

Gestasyon Haftası	Grup 1 YYBÜ Taranmış Bebek	Grup 1 YYBÜ ROP Saptanma Oranı	Grup 1 YYBÜ TG-ROP Oranı	Grup 2 YYBÜ Taranmış Bebek	Grup 2 YYBÜ ROP Saptanma Oranı	Grup 2 YYBÜ TG-ROP Oranı
≤28	25	22(%88)	12(%48)	59	51(%86,4)	34 (%57,6)
29-32	40	16(%40)	1(%2,5)	192	96(%50)	17 (%8,9)
33-35	82	5 (%6,1)	0	520	110(%21,2)	9 (%1,7)
> 35	48	1 (%2,1)	0	157	13 (%8,3)	0



Şekil 19. Prematüre gruplarında postnatal en şiddetli ROP gelişme günü



Şekil 20. Prematüre gruplarında en şiddetli ROP gelişme haftası

5. TARTIŞMA

Prematüre Retinopatisi, zamanında tanı konulup tedavi edilmediği takdirde görme kaybı ve körlükle sonuçlanabilen prematüre bebeklerin en önemli göz hastalığıdır. ROP gelişiminde en önemli risk faktörlerinin başında doğum haftası ve doğum ağrılığı gelmektedir. 1950'li yıllarda prematüre bebekleri yaşatmak için verilen kontrolsüz oksijen birinci ROP epidemisine yol açmıştır(3). Bunun fark edilmesi üzerine oksijen tedavisinde kısıtlamalara gidilmiştir. Gelişen yoğun bakım teknikleri ve bakımları, oksijen monitörizasyonu gibi teknolojik gelişmeler sayesinde gelişmiş ülkelerde daha düşük doğum haftasına ve ağırlığına sahip bebekler yaşatılmaya başlanmıştır(3). Böylece 1970'li yıllarda ikinci ROP epidemisi yaşanmıştır. Son olarak 2000'li yıllarda dünyanın gelişmekte olan bölgelerinde üçüncü ROP epidemisi yaşanmaya başlanmıştır(3). Prematüre bebeklerin doğum oranında artış olmasına rağmen kısıtlı yoğum bakım koşulları bu bebeklerde morbiditeyi önlemede yetersiz kalmıştır. Günümüzde hala daha gelişmekte olan ülkelerin YYBÜ'lerinde yetersiz monitörizasyonla verilen oksijen tedavisi, daha ileri DA ve DH olan bebeklerde ROP insidansına neden olmaktadır. Bu sebeple ülkeler gelişmişlik düzeylerine göre kendi tarama programlarını oluşturarak ROP insidansını minimuma indirgemeye çalışmaktadır.

Hindistan'da Chaudhari ve ark. 2000-2006 yılları arasındaki hastaların verilerinin analiz edildiği çalışmada 552 bebek taranmış ve ROP gelişme oranı %22,3 olarak bulunmuş, lazer tedavisi olanların oranı ise %7,4 olarak tespit edilmiştir(143). 2012 yılında Hungi ve ark. çalışmasında ROP insidansı %41,5 tedavi gereken bebek oranı ise %10,2 bulunmuştur.(144)2016-2017 yıllarında Goyal ve ark. 824 bebek üzerinde yaptığı çalışmada ise %25,4'lük bir insidans saptanmıştır (145).

İran'dan Roohipoor ve ark. yaptığı ve tarama kriterlerinin revizyonunda öncü olan çalışmada ROP insidansı %34,5, tedavi edilen bebek oranı ise %8,3 olarak bulunmuştur(146).Zarei ve ark. çalışmasında 1990 bebekte saptadığı ROP insidansı %27,3 olarak bulunmuştur(147).

Brezilya'dan Gonçalves ve ark. yaptığı çalışmada ROP insidansı literatürden daha yüksek olarak %44,5 bulunmuştur (148). Kuveyt'ten Wani ve ark. çalışmasında

ROP insidansı %38,8 tedavi edilen bebek oranı ise %7,8 olarak tespit edilmiştir (149).

Çin'de Zhong ve ark. ROP saptanan 4770 bebekte yaptığı güncel bir çalışmada tedavi edilme oranı %27,9 olarak tespit edilmiştir (150).

Ülkemizde de ROP insidansı ile ilgili farklı merkezlerde yapılan birçok çalışma mevcuttur. Baş ve ark.'nın 2015 ve 2018 yıllarında yayınlanan çok merkezli çalışmalar en geniş kapsamlı çalışmalardır. 2015 yılındaki çalışmada ROP insidansı %30, 2018 yılında yayınlanan çalışmada ise ROP insidansı %27 olarak belirtilmiştir(6, 25). Bunun dışında Akman ve ark. yaptığı çalışmada ROP insidansı %33,4 olarak, Akçakaya ve ark. çalışmasında %34,3 olarak, Beden ve ark. çalışmasında ise Karadeniz bölgesinde 1000 bebekteki ROP insidansı %30,8 olarak bulunmuştur (24, 151, 152).

Bizim çalışmamızda İstanbul ve çevre illerinden de yönlendirilen 109 farklı hastanede doğmuş, 90 farklı YYBÜ ünitesinde hospitalize olmuş 1129 prematüre bebekteki ROP insidansı %28,1 olarak bulunurken, tedavi edilen bebek oranı ise %6,5 olarak tespit edilmiştir. Bu veriler ülkemizdeki diğer ROP verileri ile benzer gibi gözükse bu veriler dikkatlice incelenmelidir.

Birincisi Baş ve ark'nın 2015 yılında bildirdiği çalışmada bebeklerin %75'i ≤ 32 hafta iken, 2018 yılında bildirilen çalışmada bebeklerin %81'i ≤ 32. Hafta doğan bebeklerden oluşmaktadır (6, 25). Halbuki bizim çalışmamızda toplam bebeklerin %20'si <32 hafta doğan bebeklerden oluşmaktadır. Bu sebeple tüm bebekler değerlendiğinde bizim çalışmamızdaki tarama yapılan kohortun daha büyük preterm bebeklerden oluştuğu gözükmektedir. Daha sağlıklı bir karşılaştırma yapabilmek için ROP sıklığını ve TG-ROP sıklığını doğum haftalarına göre yapmak daha doğru olacaktır.

Altmış dokuz merkezin verisinin incelendiği TR-ROP çalışmasında ≤ 28 hafta doğan bebeklerde ROP sıklığı %62,9 olarak bildirilmiş iken, bizim retrospektif olarak verilerini analiz ettiğimiz <28 hafta olan grupta ROP sıklığı grup 1 YYBÜ'de %87 iken, grup 2 YYBÜ'de % 91 olarak tespit edilmiştir(6, 25). TG-ROP sıklığı ise TR-ROP çalışmasında % 21.6 iken, bizim çalışmamızda grup 1 YYBÜ'lerde yatmış bebeklerde % 52,2 , grup 2 YYBÜ'lerde yatmış bebeklerde % 62,2 olarak

saptanmıştır. İki temel faktör bizim çalışmamızın sonuçlarını etkilemektedir. Birincisi bizim çalışmamızda bu grupta 28. Haftada doğan bebekler dahil değildir. Bu bir haftalık oranları önemli ölçüde etkileyebilir. İkinci durum bizim verilerimiz grup 1 YYBÜ'lerdeki tüm bebeklerin oranları değildir. Grup 1 YYBÜ'de yatmış ve ROP polikliniğine YYBÜ'de yatmakta iken veya taburcu olduktan sonra refere edilmiş bebeklerin oranlarıdır. Grup 1 YYBÜ'lerin bir kısmı tarafımıza sadece tedavi gerektirmeye yakın seviyede bir ROP hastalığı olduğu zaman konsülte etmektedir. Dolayısı ile bizim oranlarımızda referasyon biyasının olması beklenen bir durumdur. Bizim çalışmamızda 26 farklı hastanenin YYBÜ'sünde yatmış olan 66 bebek analiz edilmiş iken TR-ROP çalışmasında 1539 bebeğin sonucu bildirilmiştir. Bu durum referasyon biyasına gösteren başka bir durumdur. İleri derecede preterm bebeklerde TG-ROP sıklığı Grup 1 ve Grup 2 YYBÜ'ler arasında benzer bulunmuştur.

TR-ROP çalışmasında 29 ile 32 hafta (≥29 hafta ile <33 doğan bebekler) arasında doğmuş 3425 bebekte ROP sıklığı %19,4, TG-ROP sıklığı %2,2 olarak bildirilmiş iken, bizim çalışmamızda erken preterm bebeklerde (≥ 28 Hafta ile <32 Hafta arasında) ROP sıklığı grup 1 YYBÜ'de yatmış bebeklerde % 37,5, grup 2 YYBÜ'de yatmış bebeklerde % 60 bulunmuştur(6). TG-ROP sıklığı grup 1 YYBÜ'de yatmış bebeklerde %4,5, grup 2 YYBÜ'de yatmış bebeklerde %16,6 saptanmıştır YYB2 Hafta arasında)da 3425 bebeği Grup 1 ve Grup 2 YYBÜ'ler arasında benzer bulunmuştur. Oransal olarak Grup 1 YYBÜ'de yatmış bebeklerin ROP sıklığı ve TG-ROP sıklığının görece TR-ROP çalışmasından daha yüksek olması ileri derecede preterm bebeklerde olduğu gibi referasyon biyası ve bizim çalışmamızda görece daha preterm bebeklerin bu grupta dahil edilmiş olmasından kaynaklanabilir. Fakat çalışmamızda aynı grupta Grup 2 YYBÜ'de yatmış bebeklerde hem ROP sıklığı hem de TG-ROP sıklığı Grup 1 YYBÜ'ye göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu yüksekliğe sadece referasyon biyasının etki etmediğini YYBÜ'lerin bebek bakım standardizasyonundaki farklılıklarında etki etmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

TR-ROP çalışmasına neonatolog uzmanının bulunduğu 8 özel, 39 üniversite ve 22 devlet hastanesi veri göndermiştir(6). Bizim çalışmamızda ise grup 1 YYBÜ'lerin hepsinde YYBÜ'den sorumlu neonatolog olmakla birlikte, grup 2 YYBÜ'lerin çok azında YYBÜ'den sorumlu bir neonatolog bulunmaktadır. Bizim

çalışmamızda <28 hafta altı doğan bebeklerde grup 1 ve grup 2 YYBÜ'ler arasında ROP sıklığı ve TG-ROP sıklığının benzer olmasını daha çok ileri derecede preterm bebeği takip eden YYBÜ'lerin başında neonatolog olan YYBÜ'ler olduğunu fakat ≥28 hafta doğan bebeklerden itibaren neonatolog uzmanı olmayan YYBÜ'lerinde bu bebekleri takip ettikleri ve bu sebeple ROP sıklığı ve TG-ROP sıklığını bu haftadan itibaren artma riskinin gözlemlendiğini düşünmekteyiz. Orta preterm ve geç preterm bebeklerde de ROP sıklığı ve TG-ROP sıklığı grup 2 YYBÜ'lerde daha sık olduğu izlenmiştir. Bu fark geç preterm bebeklerde ROP sıklığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iken, orta preterm bebeklerde ROP ve TG-ROP sıklığında ve geç preterm bebeklerde TG-ROP sıklığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Anlamlı olmayan alt gruplarda grup 1 YYBÜ'lerdeki bebek sayısının düşük olması, istatiksel olarak anlamlı çıkmamasına yol açmış olabilir.

Dünyada ve Türkiye'de yapılan birçok çalışmada DA ve DH' nın ROP gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. DA ve DH arttıkça ROP insidansı azalmıştır. CRYO-ROP çalışmasında DH <28 hafta olan bebeklerin %83'ünde, DH <31 hafta olanların %30'unda ROP tespit edilmiştir(20). ETROP çalışmasında DH<27 hafta olan bebeklerde %89, DH 28-31 hafta olan bebeklerde %52, DH>32 hafta olan bebeklerde ise %14 oranında ROP izlenmiştir(21).Almanya'da 402 bebekte yapılan bir çalışmada DH ve DA bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur(153).

Ülkemizde Sancak ve ark. 888 prematüre bebekte yaptığı çalışmada DH bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur(154).Ziylan ve ark. çalışmasında DH <28 hafta olanlarda %63, 28-32 hafta arasında %38, >32 hafta olan bebeklerde ise %19 oranın ROP raporlanmıştır (155).Öner ve ark. çalışmasında ROP tanısı konan bebeklerden %64'ünün DH <28 hafta, %28'inin DH 28-32 arasında, %7'si ise >32 hafta DH olarak tespit edilmiştir (156).

Bizim çalışmamızda DH <28 hafta olan bebeklerde %89,4 oranında, DH 28-31 hafta olan bebeklerde %55,92 oranında, DH 32-33 hafta olan bebeklerde %36,5 oranında, DH ≥ 34 hafta olan bebeklerde ise %13,2 oranında ROP tespit edilmiştir. Bizim sonuçlarımız da DH arttıkça ROP insidansının azaldığını kanıtlar niteliktedir.

ROP hastalığının tedavisiyle ilgili bilgiler literatürde ilk olarak 1988 senesinde yapılan CRYO-ROP çalışmasıyla kendine yer bulmuştur. Daha sonra çocukluk çağı önlenebilir körlüğün sebebi olan ROP hastalığıyla ilgili tanı, tarama ve tedavi protokolleri ortaya çıkmaya başladı. Her ülkenin ROP epidemiyolojisi farklı olduğu için ülkeler kendi tarama programlarını yerel verilere göre oluşturdu.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2018'de yayınladıkları kılavuzda, doğum ağırlığı (DA) ≤1500 gram ve/veya doğum haftası (DH) ≤30 hafta olan tüm bebeklerin ROP taramasına girmesini, bunlara ek olarak 1500-2000 gram veya >30 hafta doğan bebeklerde klinisyenin riskli gördüğü bebeklerde de ROP taraması yapılmasını uygun görmüştür(5).

Kanada Pediatri Derneği DH <31 hafta veya DA <1251 gr olan bebekleri tarama programına dahil edilmesini önermiştir(157).

İngiltere'deki tarama programına DH <31 hafta veya DA <1501 gr olan bebekler dahil edilmektedir(86).

İsveç'te ise tarama kriterleri 2012 yılında DH<32 haftadan DH<31 haftaya düşürülmüş, yapılan çalışmaların ardından ise 2020 yılında DH<30 haftaya düşürülerek gereksiz muayene ve iş yükünün düşürülmesi amaçlanmıştır (158).

Gelişmekte olan ülkelerden Brezilya ve Güney Afrika'da≤32 hafta ve/veya ≤1500 gr olan bebekler ile daha büyük bebeklerden riskli olanların taramaya girmesi önerilmiştir(159, 160).

Kosta Rika ve Malezya'nın ROP tarama kriterleri ise DA <1750 gr ve/veya DH<34 hafta olan bebekleri içerir (161, 162).

Hindistan'da ise DA <2000 gr ve/veya DH<34 hafta olan bebekler taramaya programına dahil ediliyor(163). İran'da da Roohipor ve ark yaptığı çalışma ile DH ≤34 ve DA<2000gr olan bebeklerin taramaya dahil edilmesi önerilmiştir(146).

Ülkemizde2016'da yayımlanan Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi'nde DH ≤32 hafta veya DA ≤1500 gr olan bebekler ile DH>32 hafta veya DA>1500 gr olup klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü prematüre bebeklerin taranması önerilmiştir. Ancak daha sonra yapılan Akman ve ark, Tiryaki ve ark, Esen ve ark yaptıkları çalışmalarda 32 hafta üzerinde ve 1500 gr üzerindeki bebeklerde de

tedavi ihtiyacı olduğu gösterilmiştir(24, 164, 165). Özdek ve ark. 2024'te yaptığı BIG-ROP çalışmasında ile DH>32 hafta veya DA>1500gr olup tedavi ihtiyacı gereken 366 prematüre bebek analiz edilmiştir(166).2018'deyapılan çok merkezli prospektif TR-ROP çalışmasında ise 2016 rehberindeki kriterlerin DA <1700 gr veya DH ≤34 hafta olarak genişletilmesini önermiştir(6). Ülkemizde yapılan tüm bu çalışmaların ortak yanı DA ve DH daha büyük bebeklerde de tedavi gerektiren ROP oranının gelişmiş ülkelere nazaran daha fazla olmasıdır. Diğer gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde de ROP daha matür bebeklerin sorunudur. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde uygulanan tarama programları ülkemize uygun olmayıp, tedavi ihtiyacı olan bebeklerin atlanmasına neden olabilir.

Shah ve ark. in vitro fertilizasyon ve açılan yeni YYBÜ'ler sayesinde preterm doğum ve yenidoğan sağkalım oranlarının artması, buna karşın oksijen tedavisinin gereksiz yere verilmesi, oksijen tedavisi alanların yeteri kadar monitörize edilmemesi, monitörize olan bebeklerin de hedef satürasyonlarının çok yüksek değerlere ayarlanması ve ROP tarama programlarına uyulmamasıyla büyük bebeklerde ROP görülme sıklığının arttığını belirtmişlerdir(167).

Nitekim Türk Oftalmoloji Derneği ve Türk Neonataloji Derneği'nin Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 güncellemesinde "DH <34 hafta veya DA ≤1700 gr olan tüm bebekler ile DH ≥34 hafta veya DA >1700 gr olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü prematüre bebeklerin" taranması önerilmiştir(8).

İngiltere'nin en güncel kılavuzunda 31 haftanın altı veya 1500 gr altı doğan bebekler, Kanada'da ise 1500 gr veya 30 haftanın altında doğan bebekler, Amerika' da ise ≤1500 gr veya 30 veya daha düşük DH'sı olan bebeklerin taraması önerilmiştir(5, 86, 168). Ülkemizde orta ve geç preterm bebeklerde TG-ROP gelişiminin tespit edilmesi üzerine temel tarama kriterleri güncellenmiştir. Fakat verilerini sunduğumuz merkezde 2023 yılında tarama yapılan bebeklerin %5,8'i ileri preterm, %13,5 erken preterm olan gerçek tarama kriterlerini oluşturan bebekler iken tüm bebeklerin %20,4'ünü orta preterm ve %60,3'ünü geç preterm bebek bebekler oluşturmuştur. Bu durum bölgemiz ve ülkemizde çok yüksek tarama sayısına

ulaşıldığını göstermektedir. Aynı zamanda asıl tarama yükünün orta ve geç preterm bebeklerin oluşturduğunu göstermektedir. Bunun için orta ve geç preterm bebeklerde öncelikle grup 2 YYBÜ'lerde görülen TG-ROP gelişimine yol açabilecek etmenlerin düzeltilmesi ve sonrasında da orta ve geç preterm bebekler için spesifik tarama kriterlerinin belirlenmesinin gerektiğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamıza 2021 rehberinden daha geniş kapsamlı olarak DH 34 haftadan büyük ve 37 hafta altındaki bebekler de dahil edilmiştir. Geç preterm olarak değerlendirilen bu grupta 681 bebek muayene edildi. Bu bebeklerden 591'inde (%86,8) ROP gelişmediği, 90 bebekte (%13,2) ise ROP geliştiği gözlenmiştir. ROP gelişen bebeklerin iki tanesinde A-ROP nedeniyle, bir tanesinde ise evre 5 ROP nedeniyle tedavi uygulanmıştır. Evre 5 ROP gelişen bebek 35+5 gestasyonel hafta 2570 gr olarak grup 2 hastanede doğmuş olup aynı merkez YYBÜ'de yatışı devam etmiştir. Kliniğimize muayeneye 48+6. DH'da gelmiş, evre 5 ROP tespit edilmesi üzerine pediatrik vitreoretinal cerrahi yapılan üst merkeze sevk edilmiştir. A-ROP tespit edilen bebekler ise sırasıyla 35+3 ve 34+5 DH olarak 2630 gr ve 1665 gr olarak doğmuşlar ve grup 2 hastane YYBÜ'lerinde takip edilmişlerdir. Sonuç olarak 2021 rehberine göre tarama yapıldığında grup 1 hastanede tedavi gerektiren hiçbir ROP bebeği atlanmazken, grup 2 hastanede yatan tedavi gereksinimi olan 3 ROP bebeği atlanmış olacaktır.

Orta preterm grubunda değerlendirilen 230 bebekten 220'sinde (%95,7) tedavi gereksinimi ortaya çıkmazken, dokuz bebekte (%3,9) tip 1 ROP, bir bebekte (%0,4) A-ROP nedeniyle tedavi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan 10 bebeğin hepsi de grup 2 hastane YYBÜ'lerinde yatmaktadır. Grup 1 hastane YYBÜ'sünde yatıp TG-ROP ihtiyacı gereken en büyük bebek ise 29 haftalık 1465 gr doğmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre gelişmiş ülkelerden Amerika ve İngiltere'nin gestasyonel hafta kriterlerine göre tarama yapılmış olsa bile grup 1 YYBÜ'de kalan hiçbir TG-ROP ihtiyacı olan bebek atlanmamış olacakken; grup 2 YYBÜ'de kalan bebeklerden Amerika tarama kriterlerine göre 22, İngiltere tarama kriterlerine göre 15 bebek TG-ROP ihtiyacı varken atlanmış olacaktır. Bu da çalışmamızdaki grup 1 YYBÜ şartlarının gelişmiş ülke kriterlerine uygun olduğunu göstermektedir.

Gelişmiş ülkelerde farklı merkezler arasında ROP insidans ve epidemiyolojik veriler arasında belirgin fark gözlenmezken, gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde farklı merkezlerde ROP insidansları ve epidemiyolojik veriler belirgin farklılık göstermektedir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerdeki ROP tarama kriterleri tüm ülkeyi kapsayıcı olabilirken, gelişmekte olan ülkelerde tedavi ihtiyacı olan bebekleri yakalayabilmek için daha geniş kapsamlı tarama kriterleri uygulanmalıdır.

Baş ve ark 2015'te yayınlanan çalışmasında YYBÜ'ler üç gruba kategorize edilmiştir. 1000gr altında olan bebeklerde herhangi bir evrede ROP ile ileri evre ROP, devlet ve üniversite hastanelerine kıyasla özel hastanelerde daha fazla görülmüştür(25). Yine2018'de yayınlanan TR-ROP çalışmasında ileri evre ROP'un üniversite hastanelerinde diğer devlet ve özel hastanelere kıyasla daha düşük oranda bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca özel hastanelerdeki bebeklerin ortalama DH ve DA'nın üniversite ve devlet hastanelerine göre anlamlı derecede fazla olduğunu ortaya koymuşlardır(6).

Özdek ve ark BIG-ROP çalışmasında TG-ROP saptanan büyük bebeklerin %12'si üniversite hastanesinde, %20,5'i devlet hastanesinde, %67,5'i ise özel hastanelerde hospitalize olmuştur. Ayrıca ilk muayenede ROP varlığı, düşük düzey YYBÜ'lerde daha fazla olarak tespit edilmiştir. İlk muayenenin zamanlamasının da bünyesinde oftalmolog bulunmayan hastanelerde, özellikle özel hastanelerde, postpartum dördüncü hafta yerine altıncı veya yedinci haftalara sarktığı tespit edilmiştir. Bunun sebebi olarak da özel hastanelerin kendi bünyesinde oftalmolog bulundurmayıp, muayene için dışarıdan oftalmolog getirmesi veya başka hastaneye sevkinin gerekliliğinden kaynaklanan ROP tarama programının aksamasıdır(166).

Bizim çalışmamızda bebekler hospitalize olduğu YYBÜ türüne göre sınıflandırılmıştır. TG-ROP saptanan 73 bebekten, grup 1 YYBÜ'de 13 bebek (%17,8), grup 2 YYBÜ'de ise 60 bebek (%82,2) hospitalize olmuştur. Grup 2 YYBÜ'de yatmış TG-ROP bebeklerin ortalama doğum haftası 28,59 ± 3,23, doğum ağırlığı 1251,25 ± 597,98 iken grup 1 YYBÜ'de yatmış TG-ROP bebeklerin ortalama doğum haftası 25,54 ± 1,86, doğum ağırlığı 780,77 ± 276,57 olarak tespit edilmiştir.

2023 yılı içerisinde TG-ROP gelişen bebekleri grup 1 ve grup 2 YYBÜ olarak karşılaştırdığımız zaman grup 1 YYBÜ'lerde DH 25,54 ± 1,9 hafta ve DA 781 ± 277 gr, grup 2 YYBÜ'lerde 28.6± 3,2 hafta ve 1251 ±598 gr idi. Grup 2 YYBÜ'de yatmış TG-ROP saptanan bebeklerin doğum haftası ve doğum ağırlığı grup 1 YYBÜ'de TG-ROP saptanan bebeklerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Grup 2 YYBÜ'lerdeki DH ortalaması yaklaşık 3 hafta ve DA ortalaması yaklaşık 450 gr daha yüksek idi. Bu durum tek başına referasyon biyası ile açıklanamaz zira ilgili dönemde grup1 ve grup 2 YYBÜ'lerdeki tedavi gerektirebilecek ROP hastalarının tamamı tarafımıza konsülte edilmişti. Bu durumun YYBÜ'ler arasındaki kalite farkının önemli bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Aynı merkezden 2012 yılları verilerini analiz eden bir çalışmada da iç YYBÜ'de yatmış bebeklerin, dış YYBÜ'de yatmış bebeklerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha preterm olduğu gösterilmiş idi(169). Sonraki yıllarda refraktif sonuçları ve retinal damar ilerlemesinin analiz edildiği çalışmalarımızda da iç YYBÜ'de TG-ROP gelişen bebeklerin DA ve DH'sı dış YYBÜ bebeklerine göre anlamlı derecede daha yüksekti(115, 170). 2003 yılından günümüze tedavi standartlarını belirleyen ETROP çalışmasında da randomize edilen 401 bebeğin ortalama DA'sı 703 ± 148 gr ve DH'si 25.3 ± 1.4 gr idi(21). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde farklı çalışmalarda iç YYBÜ veya grup 1 YYBÜ olarak sınıflandırılan YYBÜ'lerin 2003 yılında yayınlanmış olan ETROP çalışmasındaki ortalama DH ve DA'ya yakın olmakla birlikte grup 2 YYBÜ'lerdeki TG-ROP bebeklerinin bu ortalamanın çok üzerinde olduğu gözükmektedir. Yüksek oksijen satürasyonun ve YYBÜ standardizasyonundaki eksikliklerin büyük preterm bebeklerde de şiddetli ROP gelişimine yol açabileceği önceki çalışmalarda ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(171, 172). Ayrıca merkezimizden daha önce yapılmış bir çalışmada da büyük preterm bebeklerde sadece TG-ROP gelişimine değil, posterior zon 1 TG-ROP gelişimine yol açabileceğine dair bir yayın da bildirilmiştir(84). Ayrıca TG-ROP bebeklerde yoğun bakımda kalış süresinin grup 1 YYBÜ'de kalmış bebeklerde 114 gün iken, grup 2 YYBÜ bebeklerin 92 gün olması da grup 1 YYBÜ'lerde daha preterm bebeklerde TG-ROP geliştiği düşüncemizi desteklemektedir. Tüm bu veriler 2023 yılı içerisinde de polikliniğimizde ROP taraması yapılmış bebeklerin

YYBÜ'lerin standardizasyon açısından iyileştirilmesi gereken özelliklerinin olduğu gözükmektedir.

En şiddetli ROP gelişme günü grup 1 ve grup 2 YYBÜ'lerde yatmış bebeklerde sırasıyla 84,06 ± 28,24 ve 64,21 ± 23,03 olarak tespit edildi. En şiddetli rop gelişme günü grup 1 YYBÜ'lerde yatmış bebeklerde grup 2 YYBÜ'lerde yatmış bebeklerde göre anlamlı olarak yüksekti. (p=0,031). Bunun sebebi olarak grup 1 YYBÜ'lerde daha çok ileri ve erken preterm bebeklerde TG-ROP gelişiminin olması ve ileri preterm bebeklerde 32. postmenstürel haftadan önce TG-ROP gelişimi olmaması sebebi ile postnatal olarak TG-ROP'un bu grupta daha geç geliştiğini düşünmekteyiz. TG-ROP bebeklerde yoğun bakımda kalış süresinin grup 1 YYBÜ'de kalmış bebeklerde 114 gün iken, grup 2 YYBÜ bebeklerin 92 gün olması da bu düşüncemizi desteklemektedir.

ROP sıklığının ve TG-ROP'un eğitim hastanelerinde daha düşük çıkmasının nedeni, grup 1 YYBÜ'lerde yenidoğan bakımının grup 2YYBÜ'lere göre daha iyi olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Eğitimli yenidoğan hemşiresi, antenatal ve neonatal bakımın daha iyi olması, oksijen tedavisi alan bebeklerin sıkı monitörizasyonu bu durumu açıklayan nedenlerdendir. Bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde yeterli ekipman ve sağlık personeli olmadan açılan özel hastanelerin çokluğu düşük kalitede YYBÜ sayısını artırır. Yenidoğan uzmanlarının eksikliği ve satürasyon seviyelerini kontrol eden hemşirelerin yetersizliği, YYBÜ hizmetinin kalitesinin düşmesine ve bunun sonucunda ROP ve A-ROP'un gelişmesine ve ilerlemesine yol açar. Sonuç olarak ROP insidansları, YYBÜ kalitesinin bir göstergesi olarak düşünülebilir (173).

Ülkemizde güncel 2021 ROP tarama rehberinde DH<27 hafta olan bebeklerde taramalara 31.hafta başlanması önerilmiş, DH≥27 hafta olan bebeklerde ise 4. haftada muayeneye başlanması önerilmiştir(8). Bizim çalışmamızda da en erken ROP saptanan hafta olarak 31. haftada iki bebek raporlanmış olup 31. haftadan daha önce hiçbir bebekte ROP hastalığına rastlanmamıştır. ROP teşhisi konan bebeklerin ilk ROP saptandığı hafta ortalaması 37,62 ± 4,18 (36,14-39,71) olarak, en

şiddetli ROP saptandığı hafta ortalaması ise 38,74 ± 2,70 (37,24-40,28) olarak bulundu.

CRYO-ROP çalışmasında <1250gr bebeklerde en kötü ROP derecesi ve ROP zonu açısından her iki göz arasında yüksek korelasyon görülmüştür (174).Teletıp uygulamasıyla yapılan e-ROP çalışmasında her iki göz arasında ROP şiddeti açısından %73, ROP zonu açısından %79, ROP evresi açısından %83 oranlarında yüksek korelasyon izlendi(175).Amerika ve Kanada'da 7483 bebek üzerinde yapılan G-ROP çalışmasında ROP hastalığı varlığının ve şiddetinin iki göz arasında %94 oranında simetrik olduğu gösterilmiştir (176).Bayramoğlu ve ark çalışmasında tek taraflı anti-VEGF tedavisi alan bebeklerin her iki gözde retinal vaskülarizasyon ve anjiografik bulgular benzer bulunmuştur. Bunun da ROP hastalığının doğası gereği her iki gözde etki göstermesi sonucunda meydana geldiğini belirtmişlerdir(119).Bizim çalışmamızda TG-ROP saptanan bebeklerin 7'sinde (%9,6) tek taraflı TG-ROP gelişimi saptanırken, 66'sında (%90,4) çift taraflı TG-ROP gelişimi gözlenmiştir. Tek taraflı TG-ROP gelişen bebeklerin, diğer gözlerinde en az evre 1 ROP gelişimi izlendi. Ayrıca ROP gelişen 318 bebeğin 32'sinde (%10,06) tek taraflı ROP saptandı. Tek taraflı ROP gelişen bebeklerin hiçbirinde TG-ROP saptanmadı.2023 yılı verilerimizde bazı bebeklerde tek taraflı ROP gelişmiş olmasına karşın, bu bebeklerin hiçbirinde TG-ROP gelişmemiş olması ROP patofizyolojisindeki immatürite, ventilatör desteği, sepsis, İVK gibi sistemik etmenlerin bilateral etki gösterdiğini kanıtlar niteliktedir.

Aly ve ark. <32 hafta ve <1500gr bebeklerin 2002-2017 yılları arasında Amerika'daki ROP trendlerini değerlendirdiği çalışmada bebeklerin ortalama yoğun bakımda kalma süreleri 37 (3–64) olarak bulunmuştur(177). Bizim çalışmamızda tüm bebeklerin yoğun bakımda kalma süreleri 27,8 ± 29,8 (11-30) gün, erken preterm bebeklerde ortalama yoğun bakımda kalma süresi 46,6 ± 21,0 (30-58) gün ve İleri derece prematüre bebeklerde ortalama yoğun bakımda kalma süresi 113,2 ± 50,2 (82-128) gün olarak hesaplandı. Bu verilerle bölgemizde ROP taramasına giren bebeklerde yoğun bakımda kalma süresinin daha uzun olduğunu belirtebiliriz.

Araştırmamızın Kısıtlılıkları

1. Doksan farklı YYBÜ ünitesinde hospitalize olmuş 1129 bebekte ROP sıklığı ve TG-ROP sıklığı araştırılmış olmasına rağmen, retrospektif tasarımı dolayısı ile sadece 2023 yılında bir merkezde tarama yapılan bebeklerin ROP sıklığı ve TG-ROP sıklığı araştırılmıştır.

2. Bebeklerde ROP sıklığını etkileme ihtimali olabilecek mekanik ventilasyon gün sayısı, bronkopulmoner displazi varlığı, asfiksi, postnatal tartı alımı, sepsis öyküsü, kan transfüzyon sayısı, hiperglisemi, hemodinamik olarak anlamlı kardiyorespiratuar problemler gibi ek sistemik faktörler araştırılamamıştır.

3. Çalışmamız sadece çalışmanın yapıldığı hastanedeki YYBÜ'deki gerçek ROP ve TG-ROP insidansını verebilir. Bunun dışındaki 89 merkezdeki gerçek insidansı çalışmamızın tasarımı dolayısı ile bildirememekteyiz. Bazı YYBÜ'lerden tüm bebeklerde değil TG-ROP aşamasında veya o aşamaya yakın bebekler konsülte edildiği için, analiz ettiğimiz grupta referasyon biyası vardır.

4. Çalışmamız transport edilen bebeklerin olası transport riskleri hakkında bir analiz yapmamıştır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmada 2023 yılında DH<37 hafta olan kliniğimizde ROP taraması yapılmış 1129 bebek retrospektif olarak incelendi.

2. Bebeklerin 318'inde (%28,1) ROP hastalığı saptanırken 811 bebekte (%71,8) ROP hastalığı saptanmamıştır.

3. ROP saptanan 318 bebeğin 32'sinde (%10,1) tek gözde ROP saptanırken, 286 bebekte (%89,9) her iki gözde ROP saptanmıştır.

4. Bebeklerin 1056'sında (%93,5) tedavi gerektiren ROP hastalığı saptanmazken 73 bebekte (%6,5) tedavi gerektiren ROP saptanmıştır.

5. TG-ROP saptanan bebeklerin 52'sinde (%4,6) Tip 1 ROP, 11'inde (%1,0) A-ROP, 7'sinde (%0,6) hibrid ROP ve 3'ünde (%0,3) Evre 4 ve üzeri ROP tespit edilmiştir

6. Bebeklerin ortalama DH 33,5 ± 2,8 (32,2-35,6), ortalama doğum ağırlığı 2120,72 ± 642,98 (1710-2520) olarak bulundu.

7. Çift taraflı ROP saptanan bebeklerde DH, DA ve ilk ROP saptandığı hafta tek taraflı ROP saptanan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunurken; YYBÜ'de kaldığı gün sayısı, son ROP muayene haftası, 60. haftaya kadar ve matürasyon tamamlanana kadar yapılan muayene sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur.

8. TG-ROP saptanan bebeklerin %88'inde birincil tercih anti-VEGF tedavi olmuştur. Anti-VEGF tedavi üst düzey ekipman gereksinimi olmayan, öğrenme eğrisi kısa bir tedavi yöntemidir. Grup 1 ve grup 2 YYBÜ'lerde yatmakta iken, polikliniğimize transport ekip eşliğinde getirilen bebeklerin, çoğunluğu ek bir ekipman gereksinimi olmadan kendi YYBÜ'lerinin bulunduğu hastanelerde tedavi olabilecek bebekler olarak düşünülebilir. Bu sebeple lazer olmasa bile anti-VEGF tedavi uygun olan YYBÜ'lerde yaygınlaşabilir.

9. TG-ROP saptanan grup 1 YYBÜ'de hospitalize olmuş bebeklerin DH ve DA'sının, grup 2 YYBÜ'de hospitalize edilmiş bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanırken, en şiddetli ROP gelişme günü istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Grup 1 ve Grup 2 YYBÜ'deki TG-ROP kararını merkezimizde çalışan aynı 2 hekim vermiş olduğu için, TG-ROP kararı aynı standardizasyona göre verilmiştir. Bu sebeple aradaki DH ve DA farkının YYBÜ şartlarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

10. Çalışmada ROP tespit edilen en büyük bebeğin DH 35+5, DA 2570 gr olup evre 5 ROP tespit edilmiştir. Bu sebeple doğum sonrası durumu unstabil seyreden geç preterm bebeklerde ROP muayenesi mutlaka yapılmalıdır.

11. Çalışmamız merkezimizdeki asıl tarama yükünü orta ve geç preterm bebeklerin oluşturduğunu göstermektedir. Bunun için orta ve geç preterm bebeklerde öncelikle grup 2 YYBÜ'lerde görülen TG-ROP gelişimine yol açabilecek etmenlerin düzeltilmesi ve sonrasında da orta ve geç preterm bebekler için spesifik tarama kriterlerinin belirlenmesinin gerektiğini düşünmekteyiz. Orta ve geç preterm bebeklerdeki tarama sıklığı gelişmiş ülkeler seviyesine indirilmelidir.

12. İleri derece preterm bebeklerde ROP sıklığı %89,4, TG-ROP sıklığı %59 olarak saptanmıştır. TG-ROP gelişen bebeklerin %90'ında tedavi gerektiğinde YYBÜ gereksinimi devam etmekteydi. Polikliniğine transport edilen bebeklerin ortalama nakil sayısı 8,49 idi. Yüksek nakil sayısı ileri derecede preterm sebeplerde ek sistemik morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu sebeple ileri derecede preterm bebek takibi yapan YYBÜ'ler ROP tanı ve tedavisini kendi bünyesinde gerçekleştirecek düzenlemeler yapmalıdır.

13.Erken preterm bebeklerde ROP sıklığı %55,9, TG-ROP sıklığı %13,8 olarak saptanmıştır. TG-ROP gelişen bebeklerin %57,1'inde tedavi gerektiğinde YYBÜ gereksinimi devam etmekteydi. Polikliniğine transport edilen bebeklerin ortalama nakil sayısı 4,55 idi. Yüksek nakil sayısı ileri derecede preterm sebeplerde ek sistemik morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu sebeple erken preterm bebek takibi yapan YYBÜ'ler ROP tanı ve tedavisini kendi bünyesinde gerçekleştirecek düzenlemeler yapmalıdır.

14. Orta preterm bebeklerde ROP sıklığı %36,5, TG-ROP sıklığı %4,3 olarak saptanmıştır. TG-ROP gelişen bebeklerin %40'ında tedavi gerektiğinde YYBÜ gereksinimi devam etmekteydi. Polikliniğine transport edilen bebeklerin ortalama nakil sayısı 1,81 idi. Orta preterm bebeklerde TG-ROP gelişimi sadece grup 2 YYBÜ'lerde izlendi. Bu sebeple grup 2 YYBÜ'lerin standardizasyonlarında iyileştirmeler yapılarak orta preterm bebeklerde TG-ROP gelişim oranı <%1 olarak hedeflenmelidir. Orta preterm bebek takibi yapan YYBÜ'lerde TG-ROP gelişim riski varlığında, kendi bünyesinde ROP tanı ve tedavisi yapılamıyorsa, yapılabilen bir hastanenin YYBÜ'süne sevki yapılması öncelikli tercih olmalıdır.

15. Geç preterm bebeklerde ROP sıklığı %13,2, TG-ROP sıklığı %0,4 olarak saptanmıştır. TG-ROP gelişen bebeklerin %33'ünde tedavi gerektiğinde YYBÜ gereksinimi devam etmekteydi. Geç preterm bir bebekte ileri evre ROP gelişimi izlendi. Geç preterm bebeklerde TG-ROP gelişimi sadece grup 2 YYBÜ'lerde izlendi. Bu sebeple grup 2 YYBÜ'lerin standardizasyonlarında iyileştirmeler yapılarak geç preterm bebeklerde TG-ROP gelişim oranı sıfıra yakın olması hedeflenmelidir. Geç preterm bebek takibi yapan YYBÜ'lerde TG-ROP gelişim riski varlığında, kendi bünyesinde ROP tanı ve tedavisi yapılamıyorsa, yapılabilen bir hastanenin YYBÜ'süne sevki yapılması öncelikli tercih olmalıdır.

16. Tüm bebekler içerisinde grup 1 YYBÜ'nün bulunduğu hastanelerde doğan bebeklerin %64,1'inin grup 2 YYBÜ'lere sevk edilmesine karşın, grup 2 YYBÜ'nün bulunduğu hastanelerde doğan bebeklerin sadece %2,1 grup 1 YYBÜ'lere sevk edildiği görüldü. Bu veri doğum eyleminin daha çok grup 1 YYBÜ'nün bulunduğu hastanelerde, YYBÜ hospitalizasyonunun ise daha çok grup 2 YYBÜ'lerde gerçekleştiğini göstermektedir. Doğumun daha çok grup 1 YYBÜ hastanelerinde olması sebebi ile ve grup 1 YYBÜ merkezlerinin sayısı ve teknik kapasitesinin sınırlı olması sebebi ile grup 1 YYBÜ'lerin bulunduğu hastanelerde doğmuş bebeklerin, grup 2 YYBÜ'lere sevk edilmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

17. Çalışmamız bölgemizde 3. ROP epidemisinin halen daha devam etmekte olduğunu göstermekte olup, özellikle çoğu özel hastanelerin YYBÜ'lerinden oluşan grup 2 YYBÜ'lerin şartlarının iyileştirilmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Grup 1 YYBÜ'lerin ise özellikle ileri derece preterm ve erken preterm bebeklerde

yüksek transport sayısı gereksinimi dolayısı ile ROP tanı ve tedavisini hastanelerinde yapacak şekilde düzenlemeler yapmasını önermekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Reese A. A classification of retrolental fibroplasia. Am J Ophthalmol. 1953;36:1333-5.

2. Flynn JT, palmer EA, Quinn GE, Rosenbaum AL, schaffer DB, al. e. An international classification of retinopathy of prematurity. Pediatrics. 1984;74(1):127-33.

3. Quinn GE. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. Eye Brain. 2016;8:31-6.

4. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2013;131(1):189-95.

5. Fierson WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics. 2018;142(6).

6. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İ, Tunc T, et al. 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. 2018;102(12):1711-6.

7. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. Turk Pediatri Ars. 2018;53(Suppl 1):S151-s60.

8. KOÇ E, OVALI, H. F., BAŞ, A. Y., & ÖZDEK, Ş. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi. Güneş Kitabevi. 2021.

9. Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens* : I. Preliminary Report. American Journal of Ophthalmology. 1942;25:203-4.

10. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. Am J Ophthalmol. 1949;32(1):1-21.

11. Richards MPM. Retrolental Fibroplasia: A Modern Parable. By W. A. Silverman. (Grune & Stratton, New York1980) Price £13.20 (US $23.50). Journal of Biosocial Science. 1981;13(4):501-3.

12. Campbell K. INTENSIVE OXYGEN THERAPY AS A POSSIBLE CAUSE OF RETROLENTAL FIBROPLASIA: A CLINICAL APPROACH. Medical Journal of Australia. 1951;2(2):48-50.

13. McDonald AD. CEREBRAL PALSY IN CHILDREN OF VERY LOW BIRTH WEIGHT. Arch Dis Child. 1963;38(202):579-88.

14. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States--1979. Pediatrics. 1981;67(6):924-5.

15. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, Bryson CQ, Lemons JA, Schreiner RL. Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. Arch Ophthalmol. 1983;101(11):1686-8.

16. Dogra MR, Katoch D. Clinical features and characteristics of retinopathy of prematurity in developing countries. Annals of Eye Science. 2018;3:4.

17. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. Lancet. 1997;350(9070):12-4.

18. Hatfield EM. Blindness in infants and young children. Sight Sav Rev. 1972;42(2):69-89.

19. Flynn JT. Acute proliferative retrolental fibroplasia: multivariate risk analysis. Trans Am Ophthalmol Soc. 1983;81:549-91.

20. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology. 1991;98(11):1628-40.

21. Good WV, Group ETfRoPC. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. Transactions of the American Ophthalmological Society. 2004;102:233.

22. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics. 2005;116(1):15-23.

23. Özbek E GF, Atlıhan F, Güngör İ, Malatyalı R, Menteş J, Berk T. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2011; 1(1):7-12.

24. Akman I, Demirel U, Yenice O, Ilerisoy H, Kazokoğlu H, Ozek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. Eur J Ophthalmol. 2010;20(5):931-7.

25. Bas AY, Koc E, Dilmen U, Group RNS. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. British Journal of Ophthalmology. 2015;99(10):1311-4.

26. Roth AM. Retinal Vascular Development in Premature Infants. American Journal of Ophthalmology. 1977;84(5):636-40.

27. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the Human Fetal Retina: Roles of Vasculogenesis and Angiogenesis. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2000;41(5):1217-28.

28. Phelps DL, Rosenbaum AL. Effects of marginal hypoxemia on recovery from oxygen-induced retinopathy in the kitten model. Pediatrics. 1984;73(1):1-6.

29. Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, et al. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. J Clin Invest. 2010;120(9):3022-32.

30. Gu X, El-Remessy AB, Brooks SE, Al-Shabrawey M, Tsai NT, Caldwell RB. Hyperoxia induces retinal vascular endothelial cell apoptosis through formation of peroxynitrite. Am J Physiol Cell Physiol. 2003;285(3):C546-54.

31. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Growth Horm IGF Res. 2004;14 Suppl A:S140-4.

32. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. Br J Ophthalmol. 1954;38(7):397-432.

33. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 1996;114(10):1219-28.

34. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. J Clin Invest. 2008;118(2):526-33.

35. Hou X, Gobeil F, Jr., Peri K, Speranza G, Marrache AM, Lachapelle P, et al. Augmented vasoconstriction and thromboxane formation by 15-F(2t)-isoprostane (8-iso-prostaglandin F(2alpha)) in immature pig periventricular brain microvessels. Stroke. 2000;31(2):516-24; discussion 25.

36. Stahl A, Connor KM, Sapieha P, Chen J, Dennison RJ, Krah NM, et al. The mouse retina as an angiogenesis model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(6):2813-26.

37. Hansen-Pupp I, Engström E, Niklasson A, Berg AC, Fellman V, Löfqvist C, et al. Fresh-frozen plasma as a source of exogenous insulin-like growth factor-I in the extremely preterm infant. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):477-82.

38. Vanhaesebrouck S, Daniëls H, Moons L, Vanhole C, Carmeliet P, De Zegher F. Oxygen-induced retinopathy in mice: amplification by neonatal IGF-I deficit and attenuation by IGF-I administration. Pediatr Res. 2009;65(3):307-10.

39. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. Nat Med. 2007;13(7):868-73.

40. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011;364(7):603-15.

41. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2006;124(12):1711-8.

42. Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease. Nature. 2005;438(7070):960-6.

43. Joyal JS, Sitaras N, Binet F, Rivera JC, Stahl A, Zaniolo K, et al. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A. Blood. 2011;117(22):6024-35.

44. Fukushima Y, Okada M, Kataoka H, Hirashima M, Yoshida Y, Mann F, et al. Sema3E-PlexinD1 signaling selectively suppresses disoriented angiogenesis in ischemic retinopathy in mice. J Clin Invest. 2011;121(5):1974-85.

45. Qazi Y, Maddula S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. J Genet. 2009;88(4):495-515.

46. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007;245(11):1727-30.

47. Morita M, Ohneda O, Yamashita T, Takahashi S, Suzuki N, Nakajima O, et al. HLF/HIF-2alpha is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. Embo j. 2003;22(5):1134-46.

48. Brafman A, Mett I, Shafir M, Gottlieb H, Damari G, Gozlan-Kelner S, et al. Inhibition of oxygen-induced retinopathy in RTP801-deficient mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45(10):3796-805.

49. Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, Niklasson A, Fellman V, Hellström A, et al. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. Pediatr Res. 2011;69(5 Pt 1):448-53.

50. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellström A. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2012;130(8):992-9.

51. Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. Pediatrics. 2003;112(5):1016-20.

52. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2012;367(26):2515-26.

53. Kimáková P, Solár P, Solárová Z, Komel R, Debeljak N. Erythropoietin and Its Angiogenic Activity. Int J Mol Sci. 2017;18(7).

54. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2009;116(9):1599-603.

55. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Hansen Pupp I, Holmström G, Ley D, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. PLoS One. 2014;9(10):e109460.

56. Sun S, editor Relation of target SpO (2) levels and clinical outcome in ELBW infants on supplemental oxygen. Pediatric Research; 2002: INT PEDIATRIC RESEARCH FOUNDATION, INC 351 WEST CAMDEN ST, BALTIMORE, MD ....

57. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010;362(21):1959-69.

58. Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2011;364(17):1680-2.

59. Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszczak E, Askie L, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. N Engl J Med. 2013;368(22):2094-104.

60. Castillo A, Deulofeut R, Critz A, Sola A. Prevention of retinopathy of prematurity in preterm infants through changes in clinical practice and SpO_2technology. Acta Paediatr. 2011;100(2):188-92.

61. Aggarwal V, Bhatia R, Tan K. Oxygen saturation levels and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants - a case control study. BMC Pediatr. 2023;23(1):449.

62. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. Pediatrics. 2015;136(6):1132-43.

63. Sheth RD. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. Journal of child neurology. 1998;13(6):261-4.

64. Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K, Aydinoglu-Candan O, Sahinoglu-Keskek N, Demirel A, et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. British journal of ophthalmology. 2013;97(1):15-7.

65. O'Keefe M, Kafil-Hussain N, Flitcroft I, Lanigan B. Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. Br J Ophthalmol. 2001;85(3):357-9.

66. Phillips J, Christiansen SP, Ware G, Landers S, Kirby RS. Ocular morbidity in very low birth-weight infants with intraventricular hemorrhage. Am J Ophthalmol. 1997;123(2):218-23.

67. Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. J Chin Med Assoc. 2003;66(11):662-8.

68. Dani C, Rubaltelli FF. The effects of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2000;106(2 Pt 1):379; author reply 80.

69. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr. 1997;156(6):465-70.

70. Inder TE, Clemett RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. J Pediatr. 1997;131(4):541-4.

71. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. J aapos. 2006;10(5):449-53.

72. Axer-Siegel R, Snir M, Ma'ayan A, Na'or N, Davidson S, Weinberger D, et al. Retinopathy of prematurity and surfactant treatment. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1996;33(3):171-4.

73. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 1998;116(5):601-5.

74. Sobel DB, Philip AG. Prolonged dexamethasone therapy reduces the incidence of cryotherapy for retinopathy of prematurity in infants of less than 1 kilogram birth weight with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 1992;90(4):529-33.

75. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. J Pediatr. 2003;142(6):656-61.

76. 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(8281):1087-91.

77. Roth AM, Flynn JT, Miller M, Ellis EF, Barr CC. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol. 1988;106(4):471-9.

78. Wang Z, Liu C-H, Huang S, Chen J. Wnt Signaling in vascular eye diseases. Progress in retinal and eye research. 2019;70:110-33.

79. Holmström G, van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. Br J Ophthalmol. 2007;91(12):1704-8.

80. John VJ, McClintic JI, Hess DJ, Berrocal AM. Retinopathy of prematurity versus familial exudative vitreoretinopathy: report on clinical and angiographic findings. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. 2016;47(1):14-9.

81. Ells A, holmström G, Fielder A, Capone Jr A, Flynn JT, Shapiro M. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

82. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. Ophthalmology. 2021;128(10):e51-e68.

83. Sen P, Jain S, Bhende P. Stage 5 retinopathy of prematurity: An update. Taiwan J Ophthalmol. 2018;8(4):205-15.

84. Bayramoglu SE, Sayin N. Quantitative vascular outgrowth and anatomic and refractive outcomes of eyes treated with bevacizumab in posterior zone Ⅰ. Eur J Ophthalmol. 2022:11206721221132869.

85. Bayramoglu SE, Sayın N. Fluorescein Angiography Findings in Treatment-Naive Premature Infants with Retinal Vascular Immaturity and Persistent Avascular Retina. Seminars in ophthalmology. 2022;37(6):740-8.

86. Wilkinson AR, Adams GGW, Fleck BW, Nieto-Hernandez R. UK screening and treatment of retinopathy of prematurity Updated 2022 Guidelines. Early Hum Dev. 2023;177-178:105715.

87. Jalali S, Matalia J, Hussain A, Anand R. Modification of screening criteria for retinopathy of prematurity in India and other middle-income countries. Am J Ophthalmol. 2006;141(5):966-8.

88. Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT, Smith BT. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease. Am J Ophthalmol. 2006;141(1):167-74.

89. Bayramoğlu SE, Sayın N, Erdoğan M, Doğan S, Gezdirici A, Çetinkaya M. Extraretinal Fibrovascular Proliferation in a Neonate Possibly Associated with an ESAM Gene Variant. Turkish journal of ophthalmology. 2023;53(6):386-9.

90. Shukla D, Singh J, Sudheer G, Soman M, John RK, Ramasamy K, et al. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. Indian J Ophthalmol. 2003;51(4):323-8.

91. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. J Am Acad Dermatol. 2002;47(2):169-87; quiz 88-90.

92. Chan YC, Giam YC. A retrospective study of incontinentia pigmenti seen at the National Skin Centre, Singapore over a 10-year period. Ann Acad Med Singap. 2001;30(4):409-13.

93. Shields JA, Shields CL. Atlas of intraocular tumors. (No Title). 1999.

94. Shastry BS. Persistent hyperplastic primary vitreous: congenital malformation of the eye. Clinical & experimental ophthalmology. 2009;37(9):884-90.

95. Smith SE, Mullen TE, Graham D, Sims KB, Rehm HL. Norrie disease: extraocular clinical manifestations in 56 patients. American Journal of Medical Genetics Part A. 2012;158(8):1909-17.

96. Warburg M. Norrie's disease: a new hereditary bilateral pseudotumour of the retina. Acta Ophthalmologica. 1961;39(5):757-72.

97. Sommer A, Taylor HR, Ravilla TD, West S, Lietman TM, Keenan JD, et al. Challenges of ophthalmic care in the developing world. JAMA ophthalmology. 2014;132(5):640-4.

98. Palmer EA, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG, Group CfRoPC. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Archives of ophthalmology. 2005;123(3):311-8.

99. Brown GC, Tasman WS, Naidoff M, Schaffer DB, Quinn G, Bhutani VK. Systemic complications associated with retinal cryoablation for retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 1990;97(7):855-8.

100. Simpson JL, Melia M, Yang MB, Buffenn AN, Chiang MF, Lambert SR. Current role of cryotherapy in retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2012;119(4):873-7.

101. Nagata M. Photocoagulation for the treatment of the retinopathy of prematurity. Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol). 1968;22:419-27.

102. Lambert SR, Capone Jr A, Cingle KA, Drack AV. Cataract and phthisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. American journal of ophthalmology. 2000;129(5):585-91.

103. Hardy RJ, Palmer EA, Dobson V, Summers CG, Phelps DL, Quinn GE, et al. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. Archives of Ophthalmology. 2003;121:1697-701.

104. Simons BD, Wilson MC, Hertle RW, Schaefer DB. Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photoablation for retinopathy of prematurity. SLACK Incorporated Thorofare, NJ; 1998. p. 185-6.

105. Gaitan JR, Berrocal AM, Murray TG, Hess D, Johnson RA, Mavrofrides EC. Anterior segment ischemia following laser therapy for threshold retinopathy of prematurity. Retina. 2008;28(3):S55-S7.

106. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. American journal of ophthalmology. 2013;155(1):159-64. e2.

107. Trese M, Capone Jr A, Drenser K. Macugen in retinopathy of prematurity. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2006;47(13):2330-.

108. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RVP. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. Retina. 2008;28(3):S19-S25.

109. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. The Lancet. 2019;394(10208):1551-9.

110. Tan Q-Q, Christiansen SP, Wang J. Development of refractive error in children treated for retinopathy of prematurity with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents: a meta-analysis and systematic review. PLoS One. 2019;14(12):e0225643.

111. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. JAMA ophthalmology. 2014;132(11):1327-33.

112. Wallace DK, Dean TW, Hartnett ME, Kong L, Smith LE, Hubbard GB, et al. A dosing study of bevacizumab for retinopathy of prematurity: late recurrences and additional treatments. Ophthalmology. 2018;125(12):1961-6.

113. Lorenz B, Stieger K, Jäger M, Mais C, Stieger S, Andrassi-Darida M. Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity. Retina. 2017;37(1):97-111.

114. Yoon JM, Shin DH, Kim SJ, Ham D-I, Kang SW, Chang YS, et al. Outcomes after laser versus combined laser and bevacizumab treatment for type 1 retinopathy of prematurity in zone I. Retina. 2017;37(1):88-96.

115. Bayramoglu SE, Sayin N. The Effect of Intravitreal Bevacizumab Dose on Retinal Vascular Progression in Retinopathy of Prematurity. Ophthalmologica. 2022;245(2):161-72.

116. Chen TA, Schachar IH, Moshfeghi DM. Outcomes of Intravitreal Bevacizumab and Diode Laser Photocoagulation for Treatment-Warranted Retinopathy of Prematurity. Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina. 2018;49(2):126-31.

117. Demir ST, Güven D, Karapapak M, Uslu HS, Bülbül A, Türker İ, et al. Evaluation of Treatment Models in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni. 2019;53(3):290-5.

118. Gonzalez JMG, Snyder L, Blair M, Rohr A, Shapiro M, Greenwald M. Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopathy of prematurity. Retina. 2018;38(4):764-72.

119. Bayramoglu SE, Sayin N. Inter-eye comparison of retinal vascular growth rate and angiographic findings following unilateral bevacizumab treatment. Eur J Ophthalmol. 2022;32(3):1430-40.

120. Hoerster R, Muether P, Dahlke C, Mehler K, Oberthür A, Kirchhof B, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. Acta Ophthalmologica (1755375X). 2013;91(1).

121. Trese MT. Anti-angiogenesis therapy for early and late retinopathy of prematurity. 2007. p. 97. Angiogenesis Meeting 23-24 February 2007; Bascom Palmer Florida U.

122. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, Crouch ER, Hutchinson AK, Bhatt AR, et al. Assessment of lower doses of intravitreous bevacizumab for retinopathy of prematurity: a phase 1 dosing study. JAMA ophthalmology. 2017;135(6):654-6.

123. Wu W-C, Lien R, Liao P-J, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreous bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. JAMA ophthalmology. 2015;133(4):391-7.

124. Fidler M, Fleck BW, Stahl A, Marlow N, Chastain JE, Li J, et al. Ranibizumab population pharmacokinetics and free VEGF pharmacodynamics in preterm infants with retinopathy of prematurity in the RAINBOW trial. Translational Vision Science & Technology. 2020;9(8):43-.

125. Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH, Lefebvre F, Simard M-N, et al. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2016;137(4).

126. Lien R, Yu M-H, Hsu K-H, Liao P-J, Chen Y-P, Lai C-C, et al. Neurodevelopmental outcomes in infants with retinopathy of prematurity and bevacizumab treatment. PloS one. 2016;11(1):e0148019.

127. Tsai C-Y, Yeh P-T, Tsao P-N, Chung Y-CE, Chang Y-S, Lai T-T. Neurodevelopmental Outcomes after Bevacizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. Ophthalmology. 2021;128(6):877-88.

128. Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoglu Z. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity—27 month follow-up results from Turkey. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2015;253(10):1677-83.

129. Bayramoglu SE, Sayin N, Erdogan G. Quantitative evaluation of the wide-field fundus photographs in eyes with severe stage 3 and stage 4A retinopathy of prematurity. BMC Ophthalmol. 2025;25(1):47.

130. Hamichi SE, Saigal K, Anzaldo EF, Gold A, Berrocal AM, Murray TG. Sequential Short Interval Anti-VEGF for the Treatment of Stage 4 Retinopathy of Prematurity. Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina. 2022;53(3):159-63.

131. Sukgen EA, Koçluk Y. Treatment for stage 4A retinopathy of prematurity: laser and/or ranibizumab. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017;255(2):263-9.

132. Repka MX, Tung B, Good WV, Shapiro M, Capone A, Baker JD, et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). Archives of ophthalmology. 2006;124(1):24-30.

133. Trese MT. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 1994;101(1):23-6.

134. Maguire AM, Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. Archives of Ophthalmology. 1992;110(2):284-6.

135. Chow DR, Ferrone PJ, Trese MT. Refractive changes associated with scleral buckling and division in retinopathy of prematurity. Archives of Ophthalmology. 1998;116(11):1446-8.

136. Capone Jr A, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. Ophthalmology. 2001;108(11):2068-70.

137. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Risk factors for recurrent fibrovascular proliferation in aggressive posterior retinopathy of prematurity after early vitreous surgery. American journal of ophthalmology. 2010;150(1):10-5. e1.

138. Narnaware SH, Bawankule PK. Role of LASERS in stage 4A retinopathy of prematurity (ROP). Lasers in medical science. 2021;36(5):989-93.

139. El Rayes EN, Vinekar A, ANTONIO CAPONE J. Three-year anatomic and visual outcomes after vitrectomy for stage 4B retinopathy of prematurity. Retina. 2008;28(4):568-72.

140. Wu W-C, Drenser KA, Lai M, Capone A, Trese MT. Plasmin enzyme-assisted vitrectomy for primary and reoperated eyes with stage 5 retinopathy of prematurity. Retina. 2008;28(3):S75-S80.

141. Roohipoor R, Karkhaneh R, Riazi-Esfahani M, Ghasemi F, Nili-Ahmadabadi M. Surgical management in advanced stages of retinopathy of prematurity; our experience. Journal of ophthalmic & vision research. 2009;4(3):185.

142. Organization WH. Preterm Birth 2025 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth#:~:text=extremely%20preterm%20(less%20than%2028,(32%20to%2037%20weeks).

143. Chaudhari S, Patwardhan V, Vaidya U, Kadam S, Kamat A. Retinopathy of prematurity in a tertiary care center--incidence, risk factors and outcome. Indian Pediatr. 2009;46(3):219-24.

144. Hungi B, Vinekar A, Datti N, Kariyappa P, Braganza S, Chinnaiah S, et al. Retinopathy of prematurity in a rural neonatal intensive care unit in South India—a prospective study. The Indian Journal of Pediatrics. 2012;79:911-5.

145. Goyal A, Giridhar A, Gopalakrishnan M, Thachil T. Neonatal Intensive Care Unit-based screening program for retinopathy of prematurity and its treatment in an Indian population. Indian J Ophthalmol. 2019;67(6):828-33.

146. Roohipoor R, Karkhaneh R, Farahani A, Ebrahimiadib N, Modjtahedi B, Fotouhi A, et al. Retinopathy of prematurity screening criteria in Iran: new screening guidelines. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2016;101(4):F288-F93.

147. Zarei M, Bazvand F, Ebrahimiadib N, Roohipoor R, Karkhaneh R, Farahani Dastjani A, et al. Prevalence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity in Iran. J Ophthalmic Vis Res. 2019;14(3):291-8.

148. Gonçalves E, Násser LS, Martelli DR, Alkmim IR, Mourão TV, Caldeira AP, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in a Brazilian reference service. Sao Paulo Medical Journal. 2014;132:85-91.

149. Wani VB, Kumar N, Sabti K, Raizada S, Rashwan N, Shukkur MM, et al. Results of screening for retinopathy of prematurity in a large nursery in Kuwait: Incidence and risk factors. Indian journal of ophthalmology. 2010;58(3):204-8.

150. Zhong Y, Lin X, Yang Y, He L, Li N, Lu J, et al. Screening for retinopathy of prematurity in China: a five-year cohort study in seven screening centers. BMC Ophthalmol. 2025;25(1):3.

151. Akçakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, Sadigov F, Aybar A, Aydin N, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus. 2012;49(1):21-5.

152. Beden U, Demir S, Aygün C, Küçüködük S, Erkan D. Screening for retinopathy of prematurity (ROP) in the middle Black Sea region of Turkey. The Turkish journal of pediatrics. 2012;54(3):223-9.

153. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. Ophthalmologica. 2000;214(2):131-5.

154. Sancak S, Topçuoğlu S, Çelik G, Günay M, Karatekin G. Prematüre retinopatisi sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2019;50(1):63-8.

155. Ziylan Ş US, Çamurlu SE, Özkozacı T, Karatekin G. [Risk factors of retinopathy of prematurity: Oxygen, gestational age, birth weight]. Medikal Network Oftalmoloji. 2000;7:263-7.

156. Öner A ÖA, Güneş T, Karaküçük S, Erkılıç K, Çetin N. Prematüre retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. Erciyes Tıp Dergisi 2005; 27:104-9.

157. Jefferies AL, Kirpalani HM. Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Counselling and management for anticipated extremely preterm birth Paediatr Child Health. 2012;17(8):443-6.

158. Holmström G, Hellström A, Teär Fahnehjelm K, Gränse L, Sandgren Hochhard K, Sunnqvist B, et al. Treatment for retinopathy of prematurity in Sweden 2008–2021: Reduced gestational age of treated infants and remaining differences in treatment type and recurrence rates between hospitals. Acta Ophthalmologica. 2024;102(4):401-8.

159. Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al. Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). Arquivos brasileiros de oftalmologia. 2007;70:875-83.

160. Visser L, Singh R, Young M, McKerrow N. Guideline for the prevention, screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP): guideline. South African Medical Journal. 2013;103(2):116-25.

161. Malaysia MoH. Management of Retinopathy of Prematurity 2025 [Available from: www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/CPG/Eye%20Condition/e-CPG_Management_of_Retinopathy_of_Prematurity_-4_10_23.pdf.

162. Tabarez-Carvajal AC, Montes-Cantillo M, Unkrich KH, Trivedi RH, Peterseim MMW. Retinopathy of prematurity: screening and treatment in Costa Rica. Br J Ophthalmol. 2017;101(12):1709-13.

163. Shukla R, Murthy GVS, Gilbert C, Vidyadhar B, Mukpalkar S. Operational guidelines for ROP in India: A summary. Indian J Ophthalmol. 2020;68(Suppl 1):S108-s14.

164. Tiryaki Demir S, Karapapak M, Uslu HS, Bulbul A, Guven D, Dirim AB, et al. Retinopathy screening results of late-preterm infants born at 32–35 weeks of

gestational age. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2019;257:1325-9.

165. Esen E, Erdem E, Yar K, Demircan N, Soylu M. Prematüre retinopatisi tarama sonuçlarımız: İdeal tarama programı nasıl olmalı? 2014.

166. Özdek Ş, Ozdemir HB, Ozen Tunay Z, Bayramoglu SE, Alyamac Sukgen E, Kır N, et al. Clinical and Demographic Characteristics of Treatment Requiring Retinopathy of Prematurity in Big Premature Infants in Turkiye: Report No. 1 (BIG-ROP Study). Ophthalmologica. 2024;247(5-6):293-303.

167. Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Gilbert C. Severe retinopathy of prematurity in big babies in India: history repeating itself? Indian J Pediatr. 2009;76(8):801-4.

168. Gupta V, Whelan KF, Schneider L, Farrokhyar F, Shivananda S, Lee S, et al. National variations in retinopathy of prematurity screening criteria in Canada: existent guidelines and actual practice patterns. Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie. 2012;47(6):473-8.

169. Erşan HBA, Pinhan D, Kavuncuoğlu S, Sayın N, Bayramoğlu SE, Çetinkaya M. The Demographic and Clinical Characteristics of the Patients Treated for Type 1 Retinopathy of Prematurity. İKSST Derg. 2018;10(2):81-6.

170. Bayramoglu SE, Sayin N. Factors associated with refractive outcome in children treated with bevacizumab for retinopathy of prematurity: the importance of retinal vascularization. International ophthalmology. 2022;42(10):3199-210.

171. Shah PK, Narendran V, Kalpana N. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in large preterm babies in South India. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2012;97(5):F371-F5.

172. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2015;122(1):200-10.

173. Azad R, Gilbert C, Gangwe AB, Zhao P, Wu WC, Sarbajna P, et al. Retinopathy of Prematurity: How to Prevent the Third Epidemics in Developing Countries. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2020;9(5):440-8.

174. Quinn GE, Dobson V, Biglan A, Evans J, Plotsky D, Hardy RJ. Correlation of retinopathy of prematurity in fellow eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity study. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol. 1995;113(4):469-73.

175. Ying G-s, Pan W, Quinn GE, Daniel E, Repka MX, Baumritter A, et al. Intereye agreement of retinopathy of prematurity from image evaluation in the Telemedicine Approaches to Evaluating of Acute-Phase ROP (e-ROP) Study. Ophthalmology Retina. 2017;1(4):347-54.

176. Lin LY, Jensen AK, Quinn GE, Spiller A, Tomlinson LA, Ying G-S, et al. Symmetry of Disease in Retinopathy of Prematurity in the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study. Ophthalmic Epidemiology. 2020;27(6):477-81.

177. Aly H, Othman HF, Munster C, Das A, Sears J. The U.S. National Trend for Retinopathy of Prematurity. Am J Perinatol. 2022;29(14):1569-76.