

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**RETİNOPATİ ŞİDDETİ İLE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. AYŞE DEMET ŞAHİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2017**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**RETİNOPATİ ŞİDDETİ İLE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. AYŞE DEMET ŞAHİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: DOÇ. DR. HÜSEYİN ALTUNHAN**

**KONYA, 2017**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez hocam sayın Doç. Dr. Hüseyin ALTUNHAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her zaman destek olan sayın Prof. Dr. Dursun ODABAŞ'a ve klinikteki tüm değerleri hocalarım,

Tez çalışmama olan katkısı ve bana olan desteğinden dolayı Uzm. Dr. Saime Sündüs UYGUN'a,

Berber çalıştığım tüm sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve hastane personeline,

Anlayış ve desteğini hiç esirgemeyen anneme, ablalarım, kardeşlerime,

Hem iş hem de özel hayatımda hep yanımda olan dostlarıma,

ve

Varlığı bile huzur veren kıymetli insanlara çok teşekkür ederim.

**Aralık, 2017**

**Dr. Ayşe Demet ŞAHİN**

## ÖZET

# RETİNOPATİ ŞİDDETİ İLE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

**DR. AYŞE DEMET ŞAHİN**

**UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2017**

**AMAÇ:** Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity-ROP) patofizyolojisinde yer alan angiogenezis sürecinde platelet aktivasyonunun rolü olduğu düşünülmektedir. Platelet aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılan ortalama platelet hacmi (Mean platelet volüm-MPV)'nin ROP tanı ve tedavisinde de kullanılabilir bir belirteç olup olmayacağını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

**YÖNTEM:** Biz çalışmamızda 32 hafta ve altında ve/veya 1500 gram ve altında doğan bebeklerin yanısıra hafta ve ağırlığı bu değerlerden fazla olup kötü bir yenidoğan süreci geçiren bebeklerden, ROP muayenesi yapılan hastaları değerlendirmeye aldık. Bu hastaları ROP gelişen ve gelişmeyen; ROP gelişen hastaları da tedavi gerektiren ve gerektirmeyen şeklinde iki gruba ayırdık. Hastaların kimlik bilgileri, maternal özellikleri, antenatal/natal/postnatal özellikleri, takipleri sırasında gelişen komplikasyonlar, ROP kontrol zamanları ve doğdukları gün bakılan tam kan parametrelerini (platelet sayısı, MPV, platelet sayısı/MPV) kaydettik. Primer olarak ROP tedavisi gerektiren ve gerektirmeyen hastaların trombosit parametreleri, özellikle MPV değerleri arasındaki farklılığı sekonder olarak taranmış olan parametreler ile ROP gelişimi arasındaki korelasyonu değerlendirdik.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen 144 hastadan 49 (%34)'unda ROP, 25 (%16.6)'in de tedavi gerektiren ROP saptandı. ROP tespit edilen hastaların gebelik yaşı, doğum ağırlığı, RDS görülme sıklığı, sürfaktan kullanımı, oksijen kullanım süresi, intraventriküler kanama, PDA, neonatal sepsis, eritrosit transfüzyon sayısı, NEK, BPD ve doğum ağırlığını yakalama zamanı ROP tespit edilmeyenlere oranla yüksek tespit edildi. Ancak MPV, platelet ve platelet/MPV oranı açısından anlamlı fark bulunmadı. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP grupları arasında ise gebelik yaşı, invaziv ventilasyon ve toplam oksijen kullanım süresi, BPD ve doğum ağırlığını yakalama zamanı tedavi gerektirmeyen gruba oranla yüksek

bulundu ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu gruplar arasında MPV, platelet sayısı, platelet/MPV oranı açısından anlamlı fark bulunmadı. Tedavi gerektiren ROP grubunda en ileri evre ve plus varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi.

**SONUÇ:** Çalışmamızın sonucunda MPV'nin ROP tanısında ve retinopati şiddetini ölçmede kullanılabilecek bir belirteç olmadığını söyleyebiliriz.

**Anahtar kelimeler:** Prematürite, prematüre retinopatisi, ortalama platelet hacmi



## **ABSTRACT**

### **RELATIONSHIP BETWEEN RETINOPATHY AND MEAN PLATELET VOLUME**

**DR. AYŞE DEMET ŞAHİN**

**SPECIALTY THESIS, KONYA, 2017**

**OBJECTIVE:** Platelet activation is thought to play a role in the angiogenesis process involved in the pathophysiology of retinopathy of prematurity (ROP). We planned this study to investigate whether the mean platelet volume (MPV) which is used to assess platelet activation could be used as a biomarker in the diagnosis and treatment of ROP.

**STUDY DESIGN:** In our study, we evaluated infants who underwent ROP examination among infants born at 32 weeks or less and/or 1500 grams or less as well as infants who had more than these values but experienced a bad neonatal period. These patients were divided into two groups as those with and without ROP, and in those with ROP group, as requiring treatment and not requiring treatment. We recorded the patients' identity, maternal characteristics, antenatal/natal/postnatal features, complications during follow-up, ROP control times, and complete blood count parameters (platelet count, MPV, platelet count/MPV). Primarily, we evaluated the differences of platelet parameters, especially the MPV values, between treatment requiring ROP and non-treatment requiring ROP groups and secondarily, we evaluated the correlation between scanned parameters and ROP development.

**RESULTS:** Of the 144 patients included in the study, 49 patients (34%) had ROP and 25 patients (16.6%) had treatment requiring ROP. There was statistically significant differences between patients who were diagnosed with ROP and those who were not in terms of gestational age, birth weight, respiratory distress syndrome, surfactant use, duration of oxygen use, intraventricular hemorrhage, patent ductus arteriosus, neonatal sepsis, number of blood transfusions, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary displasia and time to catch birth weight. However, there was no significant difference in terms of MPV, platelet and platelet/MPV ratio. The gestational week, invasive ventilation and duration of total oxygen uptake, BPD and time to catch birth weight were found to be statistically different between treatment-requiring and non-treatment-requiring ROP groups. There was no significant difference in MPV, platelet count, platelet/MPV ratio among these groups. A statistically

significant difference was found in terms of the most advanced stage and plus existence in the treatment requiring ROP group.

**CONCLUSION:** Our results suggest that MPV is not a biomarker that can be used in ROP diagnosis and in measuring retinopathy severity.

**Key Words:** prematurity, retinopathy of prematurity, mean platelet volume



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	13
2. GENEL BİLGİLER .....	14
2.1. Preterm Doğumun Saptanabilen Nedenleri .....	15
2.2. Preterm Yenidoğanların Fiziksel Özellikleri.....	16
2.3. Preterm Yenidoğanların Fizyolojik Özellikleri.....	16
2.4. Preterm Yenidoğanların Sorunları .....	17
2.4.1. Solunum Güçlüğü Sendromu (Respiratuar Distres Sendromu-RDS) .....	17
2.4.2. Yenidoğanın Geçici Takipnesi .....	21
2.4.3. Mekonyum Aspirasyon Sendromu .....	21
2.4.4. Kronik Akciğer Hastalığı (Bronkopulmoner Displazi-BPD).....	22
2.4.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK) .....	25
2.4.6. Neonatal Sepsis .....	27
2.4.7. Patent Duktus Arteriozus (PDA).....	30
2.4.8. İntraventriküler Kanama (İVK).....	30
2.4.9. Prematüre Retinopatisi (Retinopathy of Prematurity-ROP).....	32
2.5. Trombositler ve Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volum-MPV) .....	37

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	41
3. 1. Çalışma Şekli.....	41
3. 2. İstatistiksel Analiz .....	42
4. BULGULAR .....	43
4. 1. ROP tespit edilen ve ROP tespit edilmeyen gruplara ait sonuçlar .....	43
4. 2. ROP tespit edilen hastalarda tedavi gerektiren ve gerektirmeyen gruplara ait sonuçlar ..	48
5. TARTIŞMA .....	53
6. SONUÇLAR.....	66
7. KAYNAKLAR .....	69

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

Tablo 1. RDS riskini artıran ve azaltan faktörler.....	20
Tablo 2. Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri.....	23
Tablo 3. Erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsisin özellikleri.....	28
Tablo 4. Neonatal sepsis etyolojisinde rol oynayan etkenler.....	28
Tablo 5. ROP gelişiminde başlıca risk faktörleri.....	32
Tablo 6. ROP tespit edilen ve edilmeyen grupların gebelik ve doğum sürecine ait özellikleri.....	43
Tablo 7. ROP tespit edilen ve edilmeyen grupların doğum sonrası sürecine ait özellikleri.....	44
Tablo 8. ROP tespit edilen ve edilmeyen gruplara ait MPV, platelet değerleri ve platelet/MPV oranları.....	47
Tablo 9. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP gruplarının gebelik ve doğum sürecine ait özellikleri.....	48
Tablo 10. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP gruplarının doğum sonrası sürecine ait özellikleri.....	49
Tablo 11. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen gruplara ait ROP bulguları.....	51
Tablo 12. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen gruplara ait MPV, platelet değerleri ve platelet/MPV oranları.....	52
Tablo 13. Ülkemizde gebelik yaşı ile ROP sıklığını karşılaştıran çalışma sonuçları.....	54
Tablo 14. Yurtdışında doğum ağırlığı ile ROP sıklığını karşılaştıran çalışma sonuçları.....	55

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	: Appropriate for gestational age
BPD	: Bronkopulmoner displazi
C/S	: Cesarean section
CPAP	: Continuous positive airway pressure
CRP	: C-reaktif protein
DA	: Doğum ağırlığı
DAYZ	: Doğum ağırlığı yakalama zamanı
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ENS	: Erken neonatal sepsis
GH	: Gebelik haftası
GHDA	: Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı
GNS	: Geç neonatal sepsis
GY	: Gebelik yaşı
IGF-1	: İnsülin like growth factory 1
IVF	: In vitro fertilisation
İTP	: İdiopatik trombositopenik purpura
İUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
İVK	: İntraventriküler kanama
LGA	: Large for gestational age
MAS	: Mekonyum aspirasyon sendromu
MPV	: Mean platelet volume
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NS	: Neonatal sepsis
NSVY	: Normal spontan vajinal yol

PDA : Patent ductus arteriozus  
RDS : Respiratuar distres sendromu  
ROP : Retinopathy of prematurity  
SGA : Small for gestational age  
SLE : Sistemik lupus eritematozus  
VEGF : Vascular endotelial growth factory  
WHO : World health organisation  
YDGT : Yenidoğanın geçici takipnesi



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal gebelik süresi annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayıp doğuma kadar geçen süre olarak kabul edilmekte ve 38 ile 42 hafta arasında değişmektedir (Can ve İnce 2010). Preterm bebek, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yaşayabilirlik sınırının (22 hafta) üzerinde ve 37 hafta öncesinde doğan bebek olarak tanımlanmıştır (Kliegman and Stoll 2015).

Tüm perinatal komplikasyon ve ölümlerin %85'i prematür yenidoğanlarda gelişmektedir. Ülkemizde 2009 yılında yaklaşık ondört bin bebeğin ölüm kayıtları incelendiğinde yenidoğan ölümlerinde ilk sırayı prematüriteye bağlı ölümlerin aldığı görülmüştür. Erken ve geç neonatal mortaliteye bakıldığında da birinci sırayı prematürite (sırasıyla %47.2 ve %36.0) oluşturmuştur (Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2013).

Olgunlaşma aşamalarını tamamlamadan doğan prematür yenidoğanlarda immatürasyon derecesiyle korelasyon gösteren ve tüm sistemleri içerebilen bir çok sorunla karşı karşıya kalmaktayız. Solunum güclüğü sendromları, germinal matriks ve intraventriküler kanamalar, PDA, anemi, retinopati, nekrotizan enterokolit ve bronkopulmonr displazi, en sık karşılaştığımız sorunlardır (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity-ROP), prematüre yenidoğanlarda görme bozukluğu ve körlüğün en sık sebebidir. Proanjiogenetik ve antianjiogenetik faktörlerin etkisiyle ilerleyen anormal anjiogenezis süreci ROP patogenezinde suçlanmaktadır (Koç 2016). Son yıllarda yapılan çalışmalar anjiogenezis sürecinde trombositlerin de etkin olduğunu göstermektedir. Bu sebeple platelet aktivasyonunun ROP patogenezinde de olası bir rolü olduğu düşünülmektedir (Chu 2010).

Ortalama platelet hacmi (Mean platelet volume-MPV), trombosit aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilen önemli bir belirteçtir. Büyük plateletlerin küçüklere göre metabolik ve enzimatik açıdan daha aktif olduğu bilinmektedir. Bu sebeple tedavi gerektiren ROP ile MPV arasındaki olası ilişkiyi ve MPV'nin ROP tanı ve tedavisinde bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermek amacıyla bu çalışmayı planladık (Chu 2010).

## 2. GENEL BİLGİLER

Normal bir gebelik süresi, annenin son adet tarihinin ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır ve 38 ile 42 hafta arasında değişebilmektedir. “Term” veya “miadında doğan” yenidoğanlar, bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş olan bebeklerdir. Gebelik süresi 37 tamamlanmış haftadan kısa olan yenidoğanlar “preterm” veya “prematüre”, 42 tamamlanmış haftadan geç doğanlar ise “postterm” veya “postmatür” olarak kabul edilir (Can 2010). DSÖ prematürite kavramını yaşayabilirlik sınırının (22 hafta üzerinde) ve 37 haftasını tamamlamadan doğan bebek olarak tanımlanmıştır (Kliegman and Stoll 2015).

Yenidoğan bebeğin sorunlarının iyi değerlendirilmesi ve doğru tanı için gebelik haftasının ve doğum ağırlığının mutlaka birlikte değerlendirilmesi gereklidir. 2500 gr altında doğanlar “düşük doğum ağırlıklı (low birth weight-LBW)”, 1500 gr altında olanlar “çok düşük doğum ağırlıklı (very low birth weight-VLBW)” ve 1000 gr altında olanlar “aşırı düşük doğum ağırlıklı (extremely low birth weight-ELBW) olarak tanımlanır (Can ve İnce 2010). Üreme sağlığı istatistiklerinin standart raporlanması için tüm bebeklerin hem gebelik yaşı hem de doğum ağırlığı ile sınıflandırılması gerekir (Fletcher 1998). Yenidoğanların doğum haftası ve ağırlıklarına göre sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

*Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı küçük bebekler (SGA, Small for gestational age):* Doğum ağırlığı doğum haftasına uygun ağırlığın -2 standart deviasyon veya Lubchenco eğrisine göre 10. persentilin altında olmasıdır.

*Gebelik haftasına uygun doğum ağırlıklı bebekler (AGA, Appropriate for gestational age):* Doğum ağırlığının doğum haftasına göre olması gereken ortalama ağırlığın  $\pm 2$  standart deviasyon aralığında veya Lubchenco eğrisine göre 10.-90. persentiller arasında olmasıdır.

*Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı büyük bebekler (LGA, Large for gestational age):* Doğum ağırlığı Lubchenco eğrisine göre 90. persentilin üzerinde olması veya 4000 gr’ın üzerinde olmasıdır (Papageorgiou ve Bardin 1999).

Tüm perinatal komplikasyon ve ölümlerin %85’i prematür yenidoğanlarda gelişmektedir. Ülkemizde 2009 yılında yaklaşık ondört bin bebeğin ölüm kayıtları incelendiğinde yenidoğan ölümlerinde ilk sırayı prematüriteye bağlı ölümlerin aldığı

görülmüştür. Erken ve geç neonatal mortaliteye bakıldığında da birinci sırayı prematürite (sırasıyla %47.2 ve %36.0) oluşturmuştur (Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2013).

Yenidoğan yoğun bakım üniteleri (YYBÜ), son yarım asırda meydana gelen medikal ve teknolojik ilerlemeler sayesinde daha da gelişmiştir ve yaşayabilirlik sınırlarının tartışıldığı birçok prematür yenidoğan yaşatılmaya başlanmıştır. Prematür doğumlar bütün gebelikler içinde %7-11 arasında bir orana sahiptir. Tıp alanındaki bu gelişim sürecinde prematür doğum oranlarında dikkate değer bir azalma görülmemiştir. Bu azalmanın görülmemesinde yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde oluşan çoğul gebelikler etkili olmuştur. Bu ilerlemeler, preterm doğum kaynaklı sorunların ve ölümlerin daha dikkatli araştırılmasını gerektirmektedir. Çünkü neonatoloji dalındaki hızlı gelişmelere rağmen prematür bebekler, mortalite ve morbidite açısından term bebeklere göre halen çok daha fazla risk taşımaktadır (Dağoğlu ve ark 2004, Can ve İnce 2010).

### **2.1. Preterm Doğumun Saptanabilen Nedenleri**

Bir kısmında neden belirlenemeyen prematür doğumlar fetal, plasental, uterin ve maternal faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu oluşan multifaktöryel bir etyolojiye sahiptir. İntra uterin büyüme geriliği ve düşük sosyoekonomik durum ile preterm doğum arasında sıkı bir korelasyon vardır. Bunun yanı sıra anne yaşı (16 yaşından küçük veya 35 yaşından büyük olmak), annede asemptomatik bakteriüri, sık doğum, daha önce düşük doğum ağırlıklı doğum ya da prematür doğum hikayesi, gebeliklerin arasının kısa olması preterm doğum için önemli risk faktörlerindedir. Prematüritenin belirlenebilen nedenleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (Yurdakök 2003, Can ve İnce 2010):

- Fetal nedenler: Fetal distres, çoğul gebelik, non immun hidrops fetalis, eritroblastosis, konjenital anomali.
- Plasental nedenler: Plasental yetmezlik, plasenta previa, ablasyo plasenta.
- Uterin nedenler: Bikornuat uterus, serviks yetersizliği (erken dilatasyon), kısa serviks.
- Maternal nedenler: Preeklampsi, kronik hastalık (siyanotik kalp hastalığı, renal hastalıklar, kronik hipertansiyon), enfeksiyon (listeria monositogenez, grup B streptokoklar, herpes simplex, sifiliz, genital mikoplazma, üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyel vajinozis, koriamnionit), ilaç kullanımı (kokain).

- Diğer nedenler: Erken membran rüptürü, polihidramnioz, iatrojenik (sezeryan ile doğum), travma, cerrahi.

## **2.2. Preterm Yenidoğanların Fiziksel Özellikleri**

Hipotonik görünüm, prematür yenidoğanlarda fizyolojik bir özelliktir. Matür yenidoğanlarla kıyaslandığında başın gövdeye oranı daha büyüktür ve bu durum “Preterm megasefalisi” olarak adlandırılır. Prematür bebeklerin fontaneleri geniş, göğüs duvarları yumuşak, karınları gergindir. Fetal hayatta kulak kepçesi kırıldık gelişimi 35-36. haftadan sonra hızlandığından bu haftadan daha erken doğan prematür bebeklerin kulak kepçesinde kıvrım sayısı azdır ve deri kıvrımı gibidir. Çok küçük prematür bebeklerde göz kapaklarında, el sırtında ve alt extremitelerde ödem görülebilir. Preterm yenidoğanların meme başı pigmentasyonu term yenidoğanlara oranla çok küçüktür veya yoktur, meme başı çapı 0,5 cm'den küçüktür, bazen palpe edilemez. Genital organlar az gelişmiştir, kız pretermelerin labium majörleri labium minörleri örtmez, erkek pretermelerde ise inmemiş testis vardır. Prematür yenidoğanların ciltleri incedir, jelatinöz görünümlü ve yoğun verniks kazeoza ile örtülüdür. Vücut yüzeyi ağırlığa oranla fazladır, kas kitlesi ve kahverengi yağ dokusu azdır. Yüzde, omuz başlarında ve sırtta bol lanuga tüyleri görülür. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

## **2.3. Preterm Yenidoğanların Fizyolojik Özellikleri**

Preterm bebekler, 34-36. gebelik haftasına kadar emme, yutma ve nefes alma yeteneklerini uyum içerisinde yapamazlar. Bu nedenle enteral beslenmeleri sonda yoluyla sağlanmalıdır. Ayrıca sıklıkla görülen gastroözofageal reflü ve olgunlaşmamış öğürme refleksi beslenme aspirasyonu riskini artırır. Preterm bebeklerde akciğerlerin immatür olması ve sürfaktan yetersizliği nedeni ile solunum sistemi sorunları ilk sırada yer almaktadır. Bu durum 26 gebelik haftasından daha küçük olanlarda daha gelirdir. Santral sinir sistemi, solunum ve dolaşım sisteminin immatür oluşunun sonucu olarak bradikardi ve santral apneye sık rastlanır. Tam gelişmemiş serebral damarlar, subependimal veya intraventriküler hemorajiye ve periventriküler lökomalaziye zemin hazırlar. İlerleyici patent ductus arteriosus (PDA) varlığı soldan sağa şant yaparak pulmoner fizyolojinin bozulmasına neden olur. Preterm bebeklerin cilt yüzeylerinin vücut ağırlığına oranla fazla olması, kas kitlesi ve kahverengi yağ dokusunun term bebeklere

oranla az olması hipotermiye ve gizli sıvı kayıplarına (perspiratio insensibilis) sebep olur. Prematür bebeklerde enfeksiyona eğilim artmıştır. Gastrointestinal yoldaki zayıf besin emilimi, beslenme yönetiminden ödün vermeye neden olur. Demir, kalsiyum ve glikojen depolarındaki yetersizlik anemi, hipokalsemi ve hipoglisemiyle sonuçlanabilir. Böbreklerde glomerüler ve tubuler yapıdaki immatürite, sıvı elektrolit dengesizliğine sebep olabilir. Bu durum özellikle 32 gebelik haftasından daha önce doğan pretermelerde belirgindir. Fazla sıvı replasmanı intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK) ve patent duktus arteriyozus (PDA) gelişme riskini artırırken, yetersiz sıvı verilmesi hipernatremik dehidratasyon, asidoz ve hipotansiyona sebebiyet verir (Thilo ve ark 2005, Can ve İnce 2010).

#### **2.4. Preterm Yenidoğanların Sorunları**

Olgunlaşma aşamalarını tamamlamadan doğan prematür yenidoğanlarda immatürasyon derecesiyle korelasyon gösteren ve tüm sistemleri içerebilen bir çok sorunla karşı karşıya kalmaktayız. Solunum güçlüğü sendromları, apne, germinal matris ve İVK, PDA, anemi, retinopati, NEK ve BPD, en sık karşılaştığımız sorunlardır (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

##### **2.4.1 Solunum Güçlüğü Sendromu (Respiratuar Distres Sendromu)**

Yenidoğan solunum sıkıntısı yaşamı tehdit eden sorunların başında gelir. Tüm canlı doğumların %0,96-12'sinde görülür. Neonatal mortalitenin %20'sinden sorumludur (Kumar ve Bath 1996, National Neonatal Perinatal Database 1997).

RDS daha çok preterm yenidoğanlarda görülen ve doğumdan sonra ortaya çıkan, dispne (interkostal çekilme), takipne (solunum hızının dakikada 60'tan fazla olması) ve ekspiratuar inleme ile karakterize akut bir klinik tablodur (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

RDS'nin birincil nedeni sürfaktan eksikliği olup, göğüs duvarının aşırı yumuşak olması durumu daha da kötüleştirir. Her iki faktör de ilerleyici atelettaziye ve etkili bir fonksiyonel rezidüel kapasite oluşamamasına neden olur. Sürfaktan, tip 2 pnömosit olarak adlandırılan havayolu epitel hücreleri tarafından oluşturulan yüzey-aktif bir maddedir. Bu hücre dizisinin farklılaşması ve sürfaktan sentezinin başlaması 24-28 gebelik haftalarında olur. Başlıca fosfolipid ve proteinden oluşan sürfaktan, tip 2 pnömositlerin karakteristik lameller cisimlerinde üretilir ve depolanır. Bu lipoprotein hava yoluna salındığında, yüzey

gerilimini azaltır ve fizyolojik basınçlarda alveollerin açılmasını sağlar (Neyzi ve Ertuğrul 2010, Gomella 2017).

RDS sıklığını belirleyen en önemli faktör preterm doğumdur ve gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (Neyzi ve Ertuğrul 2010). RDS sıklığı 23-25 haftalık yenidoğanlarda yaklaşık %91, 26-27 haftalıklarda yaklaşık %88, 28-29 haftalıklarda %74 ve 30-31 haftalıklarda %52'dir. RDS sıklığı ve ağırlığının, son yıllarda antenatal steroid kullanımının artışıyla birlikte azalması beklenmektedir. Sağkalım, özellikle eksojen sürfaktanın kullanılmaya başlanmasından sonra anlamlı olarak artmıştır ve %90'nın üzerindedir. RDS, sürfaktan kullanılmaya başlandıktan sonra tüm neonatal ölümlerin %6'dan daha azından sorumlu olmuştur (Gomella 2017).

RDS etyolojisinde en önemli faktör, özellikle sürfaktan sentez eden sistemin olgunlaşma eksikliği olmak üzere akciğerlerin immatür olmasıdır. Çeşitli faktörler hastalığın gelişmesi için hazırlayıcı rol oynar (Neyzi ve Ertuğrul 2010):

- Prematürelilik: RDS, 28 haftadan daha küçük gebelik haftasında doğanların çoğunda görülür ve 34. haftaya kadar çok sık bir sorun olmaya devam eder. Çok küçük pretermelerde artmış bağ dokusu ve iyi gelişmemiş alveollerden oluşan immatür akciğer yapısı, hipoksemi ve dispneye neden olur. Ayrıca prematür yenidoğanların hipotermi, hipoksi ve hipotansiyon gibi sorunları da sürfaktan sentezini bozar, alveolar kapiller sızıntıyı artırır.
- Cinsiyet: RDS erkek yenidoğanlarda kızlardan daha sık (1,7/1) olmakla beraber, mortalite oranı da erkeklerde yüksektir. Bu durumun androjenlerle alakalı olduğu düşünülmektedir.
- Doğum şekli: Doğum eylemi esnasında adrenerjik uyarı ile akciğer sıvı üretimi azalırken sürfaktan salınımı artar. Yapılan çalışmalarda doğum eylemi başlamadan yapılan sezeryan doğumlarda RDS gelişme riski yüksek bulunmuştur.
- Asfiksi: Asfiktik ya da düşük APGAR skoru ile doğan bebeklerde akciğer perfüzyonu azalır, pulmoner kapillerde iskemik hasar meydana gelir. Bu hasarlı kapillerden proteinden zengin bir sıvı sızar ve bu sıvı, alveolar yüzeyde sürfaktan aktivitesini inhibe eder. Hipoksi, pulmoner hipertansiyon ve sağ-sol şantlarla hipoperfüzyona yol açarak sürfaktan sentezini azaltır.

- Annede diyabet: Fetal dolaşımında artan insulin, tip 2 alveoler hücrelerin olgunlaşmasını geciktirerek sürfaktanda satüre olmuş fosfatidilkolin oranını azaltır. Bu nedenledir ki diyabetik gebelerin amnion sıvılarında sürfaktan düzeyi normal gebelere oranla azalmıştır. RDS sıklığı, diabetik annelerin doğum eylemi başlamadan yapılan sezeryanla doğan prematür bebeklerinde, aynı gebelik haftasında doğan preterm bebeklere oranla daha yüksek bulunmuştur. Fakat günümüzde gebelik döneminde iyi diyabet yönetimi ile doğumlar miadına kadar geciktirilebilmekte ve RDS sıklığı azalmaktadır.
- Hipotiroidi: Tiroid aktivitesi, fetal sürfaktan gelişiminde önemlidir. RDS gelişen pretermelerin kord kanında tiroid hormon düzeyleri, RDS gelişmeyen pretermelere oranla daha düşük bulunmuştur. Ancak konjenital hipotiroidili term bebeklerde RDS nadirdir.
- Ailesel yatkınlık: Preterm RDS'li bebeği olan annenin sonraki preterm bebeğinde RDS olma ihtimali 3 kat artar. Mortal solunum yetmezliğine sebep olan sürfaktan protein B eksikliği, otozomal resesif geçişlidir. Bu veriler, sürfaktan sentezinde kalıtsal etmenlerin de rolü olduğuna işaret etmektedir.
- Diğer etkenler: Yenidoğan hemolitik hastalığından kardiyak yetmezliğe bağlı gelişen akciğer ödemi prematüriteye bağlı sürfaktan eksikliğini daha da derinleştirebilir. Erken kordon klemplenmesi, prematür bebeklerde RDS'ye eğilimi artırır. Hipotermik yenidoğanlarda da sürfaktan işlevi bozulmuştur. Bazı çalışmalar çoğul gebeliklerde ikinci bebeğin RDS açısından daha riski olduğunu bildirmektedir.

RDS oluşum riskini azaltan faktörler arasında uzamış membran rüptürü, kız cinsiyet, vajinal doğum, intrauterin gelişme geriliği (İUGR) veya SGA, kokain vs. narkotik kullanımı, kortikosteroidler, tokolitik ajanlar bulunmaktadır. Tablo 1'de RDS riskini artıran ve azaltan faktörler belirtilmiştir (Yurdakök ve ark 1991, Gomella 2017).

RDS kliniğinde takipne, burun kanadı solunumu, subkostal-interkostal çekilmeler en sık karşılaştığımız bulgulardır. Giderek artan oksijen ihtiyacı vardır ve oda havasında solurken siyanotik olabilir. Laboratuvar bulgularında, kan gazında alveolar

hipoventilasyona bağlı olarak hipoksi ve hiperkarbi bulunur. Birçok vakada respiratuvar asidozla birlikte metabolik asidoz da vardır. Tam bir görüş birliği olmasa da bir çok neonatolog, arteriyel oksijen basıncının 50-70 mmHg, arteriyel karbondioksit basıncının 45-60 mmHg arasında, pH 7,25 ve arteriyel oksijen saturasyonunun %88-95 arasında olmasını kabul edilebilir bulmaktadır. RDS tanılı her yenidoğanda tam kan sayımı ve kan kültürünü içeren kısmi sepsis taraması düşünölmelidir, çünkü erken başlangıçlı sepsis ile RDS'nin birbirinden klinik olarak ayırt edilmesi mümkün olmayabilir. Bebekler, parenteral sıvı tedavisinin planlanması ve hipokalsemi gibi solunum semptomlarını artıran durumların kontrolü için 12-24 saatte bir biyokimyasal tetkiklerle değerlendirilmelidir. RDS'nin tipik radyolojik bulgusu, buzlu cam görünümü olarak adlandırılan uniform bir retikülogranüler görüntü ve buna eşlik eden periferik hava bronkogramlarıdır (Yurdakök ve ark 1991, Rodriguez 2003, Wambach ve ark 2015, Gomella 2017).

**Tablo 1. RDS riskini artıran ve azaltan faktörler**

Artmış Risk	Azalmış Risk
Prematürite	Uzamış membran rüptürü
Erkek cinsiyet	Kız cinsiyet
Ailevi eğilim	Vajinal doğum
Eylemsiz sezeryan doğum	Narkotik/kokain kullanımı
Perinatal asfiksi	Tiroid hormonu
Çoğul gebelik	Tokolitik ajanlar
Annede diyabet	Kortikosteroidler
Korioamnionit	İUGR/SGA

RDS'nin tedavi protokolünde ana prensip, respiratuvar yetersizliğin kontrol altına alınmasıdır. Bu amaçla planlanan tedavi, sürfaktan tedavisi, genel destek tedavisi ve akciğerlere yönelik özel tedavi şeklinde özetlenebilir (Dağoğlu ve Ovalı 2007).

#### **2.4.2 Yenidoğanın Geçici Takipnesi**

Yaş akciğer, selim respiratuar distres, tip II respiratuar distres olarak da bilinen yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), yenidoğanlarda solunum sıkıntısı oluşturan başlıca nedenlerdendir. Fetal akciğer sıvısının yeterli oranda ve hızda atılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Dağoğlu ve Ovalı 2007). Takipnenin doğumu izleyen ilk saatlerde ortaya çıkması, hastada septik görünümün olmaması, sepsise yardımcı laboratuvar bulguların normal olması, akciğer grafisinde havalanma artışı, diafragma düzleşmesi, bronkovasküler görünümde artış, fissürlerde ve plevrada sıvı görünümü gibi radyolojik bulguların bulunması, genellikle %40'ın altındaki oksijen tedavisine kısa sürede cevap vermesi ile tanı konmaktadır (Taeusch ve Ballard 1998, Dağoğlu ve Ovalı 2007). Fakat birtakım vakalarda semptomların uzayabildiği ve daha ciddi seyrettiği de bilinmektedir (Halliday ve ark 1981).

Risk faktörleri preterm doğum, sezeryan ile doğum, annede diyabet ve astım varlığı, anneye uygulanan sedasyon, makrozomi, fetal asfiksi, anneye uzun süre hipotonik sıvı verilmesi ve annenin  $\beta$ -mimetik ajan kullanması olarak sayılabilir (Hermansen ve Lorah 2007, Aathi 2014).

YDGT'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Vakaların çoğunda oksijenizasyonun sağlanması yeterli olur. Hasta monitorize edilerek izlenmeli, klinik bulgular düzelene dek destek tedavisi, nazal kanül ya da başlık kullanarak oksijen verilerek saturasyon (sPO<sub>2</sub>) %95'in üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Hastanın dakika solunum hızı 60'ın altına inene kadar nazogastrik sonda ile beslenmesi sağlanmalıdır. Takipnenin arttığı ve yeterli O<sub>2</sub> konsantrasyonunun sağlanamadığı durumlarda devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) veya mekanik ventilasyon gerekebilir (Aathi 2014). Takipne altı saatten uzun sürerse, iki saati aşan inleme olursa ya da ilk yatışta bir akut faz reaktanı yüksekliği durumunda antibiyotik tedavisi başlanıp kültür sonucuna göre tedavi süresine karar verilmelidir (Örs ve Konak 2013).

### **2.4.3 Mekonyum Aspirasyon Sendromu**

Mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), fetusun mekonyumunu uterus içinde yapması sonrasında uterus içerisinde gasping hareketleri ya da reflekslerle birlikte mekonyumlu sıvının solunum yollarına aspirasyonu ve bunun sonucunda bebeğin yaşamını tehdit eden solunumsal problem olarak tanımlanır. Prematüre yenidoğanların aksine daha çok miadında ve postmatür bebeklerde rastlanır. MAS'a eşlik eden başlıca sorunlar

hipoksi, asidoz ve solunum yetmezliğidir (Dargaville ve Copnell 2006, Hermansen ve Lorah 2007, Kırımı 2013). Gebelik haftası 34 haftadan küçük olan yenidoğanlarda mekonjum pasajı çok nadirdir ve MAS'tan çok barsak tıkanıklığına sekonder safra reflüsüne işaret edebilir (Gomella 2017).

MAS komplikasyonları siktir ve ciddi mortalite ile ilişkilidir. Eksojen surfaktan uygulaması, yüksek frekanslı ventilasyon, inhale nitrik oksit ve ekstrakorporeal membran oksijen (ECMO), ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS) gibi yeni tedavi yöntemleri mortaliteyi %5 altına düşürmektedir (Gomella 2017).

#### **2.4.4 Kronik Akciğer Hastalığı (Bronkopulmoner Displazi)**

İlk olarak Northway ve ark. tarafından 1967'de tanımlanan Bronkopulmoner Displazi (BPD), ciddi RDS nedeniyle uzun süreli mekanik ventilasyon desteği olarak yüksek basınç ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan büyük prematüre bebeklerde (30–37 gebelik haftası) görülen, klinik olarak hipoksemi, hiperkapni, sıklıkla beraberinde kor pulmonale, radyolojik olarak ise akciğer grafisinde fibrozise bağlı dansite artışları, atelektaziler ve amfizematöz alanlar ile karakterize bir klinik durumdur (Northway ve ark 1967, Korkmaz ve ark 2008).

Son yarım asırdaki teknolojik gelişmeler, yenidoğan bakım kalitesinin artması, daha az hasar verici olan ventilasyon yöntemlerinin kullanılması, antenatal steroid ve postnatal surfaktan uygulanması ile daha küçük ve daha immatür yenidoğanların (25–28 hafta) yaşatılmasına olanak sağlanmış bununla birlikte bu bebeklerde “yeni BPD” olarak tanımlanan klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları daha hafif seyirli olan BPD'nin yeni bir şekli ortaya çıkmıştır. Yeni BPD, başlangıçta minimal solunum desteği sağlanan veya hiç oksijen gereksinimi olmayan çok küçük prematürelere zaman içinde oksijen gereksiniminin arttığı ve akciğer fonksiyonlarının bozulduğu bir tablodur (Bancaları ve ark 2003).

2000 yılında National Institute of Child Health and Human Development (NIHCD) / National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) tarafından bir toplantıda BPD'nin derecelendirilmesi ve tanı kriterleri yeniden belirlenmiştir (Jobe ve Bancaları 2001).

Bu tanımlamada BPD, 32 gebelik haftasından küçük ve 32 ve üzeri gebelik haftasında olan prematürelere oksijen ihtiyacına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç

gruba ayrılmıştır. Otuz iki gebelik haftasından küçük prematürelde en az 28 gün ve üzeri %21'den fazla konsantrasyonda oksijen destek tedavisi almak koşuluyla, değerlendirme postmenstrual 36. haftada veya eve taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) yapılır (Ehrenkranz ve ark 2005) (Tablo 2):

- **Hafif düzeyde BPD:** Postmenstrual 36. haftada ya da eve taburculukta oda havası ile solunumun devam ettirilebilmesidir.
- **Orta düzeyde BPD:** Postmenstrual 36. haftada veya eve taburculukta %30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen gereksinimi olmasıdır.
- **Ağır düzeyde BPD:** Postmenstrual 36. haftada veya eve taburculukta %30 konsantrasyondan daha yüksek düzeylerde ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği gereksinimi olmasıdır.

**Tablo 2. Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri**

Gebelik yaşı	32 haftanın altı	32 hafta ve üzeri
Tanı zamanı: En az 28 gün %21 den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal yaş 56. günde veya taburcu edilirken
<b>Hafif BPD</b>	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
<b>Orta BPD</b>	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az
<b>Ağır BPD</b>	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan fazla ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan fazla ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği

Klasik BPD'nin histolojik özellikleri; belirgin intertisyel fibrozis, atelektazi ve alveolar aşırı havalanma, squamöz metaplaziyi içeren havayolu anormallikleri iken yeni BPD'de daha az sayıda geniş, basitleşmiş alveol yapısı, hafif vasküler lezyonlar ve değişken oranda fibroproliferasyon varlığı göze çarpmaktadır (Coalson 2003).

BPD sıklığını etkileyen birçok risk faktörü arasında en önemlisi akciğer matürasyonudur. BPD sıklığı, doğum ağırlığının azalması ile artmaktadır. 1000 gr altında doğan bebeklerin yaklaşık %30'unu etkilemektedir (Gomella 2017).

BPD için en önemli risk faktörleri prematürite, beyaz ırk, erkek cinsiyet, korioamnionit, ureaplasma ile trakeal kolonizasyon ve aşırı düşük doğum tartılı bebeklerin sağ kalımındaki artıştır. Diğer risk faktörleri ise RDS, erken dönemde fazla miktarda intravenöz sıvı uygulaması, semptomatik PDA, sepsis, oksijen tedavisi, A vitamin eksikliği ve ailede atopik hastalık öyküsüdür (Gomella 2017).

BPD'nin klinik bulguları oksijen bağımlılığı, hiperkapni, kompensatuar metabolik alkaloz, pulmoner hipertansiyon, büyüme geriliği ve sağ kalp yetmezliğidir. Artmış hava yolu bronkokonstriksiyonu ile birlikte artmış hava yolu direnci görülür ve bronkodilatör ajanlarla tedavi edilir. Göğüs duvarında görülen belirgin retraksiyonlar negatif interstisyel basınç oluşturarak sıvıyı interstisyel alana çekerler. Kor pulmonale ve bu retraksiyonlar sıvı retansiyonuna yol açarak sıvı kısıtlaması ve diüretik kullanımını gerektirir. Ciddi BPD durumunda mekanik ventilasyon gerebilir. Subglottik stenoz riskini azaltmak için trakeotomi gerekebilir. Dekametazon tedavisi inflamasyonu azaltabilir, pulmoner fonksiyonları düzeltebilir ve hastaların ventilatörden ayrılmalarını kolaylaştırır (Kliegman ve ark 2008).

BPD'li bebeklerde prognoz, pulmoner bozukluğun derecesine ve diğer tıbbi durumların varlığına bağlıdır. Ölümün çoğu yaşamın ilk yılında kardiyorespiratuar yetmezlik, sepsis ya da solunum yolu enfeksiyonları veya ani, beklenmeyen ölüm sonucunda meydana gelmektedir (Gomella 2017).

#### **2.4.5 Nekrotizan enterokolit**

Nekrotizan enterokolit (NEK), başlıca preterm yenidoğanları etkileyen, enteral beslenme başladıktan sonra ortaya çıkan bağırsakların iskemik ve inflamatuvar nekrozudur ve gastrointestinal acildir (Carter and Holditch-Davis 2008, Gomella 2017). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen bebeklerin %1-10'unda gelişmekte olup, olguların %90'ı preterm, %10'u term bebeklerdir (Schnabl ve ark 2008). Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerin %10'unda görülür (Kliegman ve ark 2008).

NEK'in patogenezi tam anlaşılamamış olmasına rağmen prematürite en önemli ve temel risk faktörüdür. Hipoksi, mama ile beslenme, sepsis, intestinal iskemi, PDA varlığı, PDA nedeni ile tıbbi tedavi uygulanma (indometazin gibi), diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır (Hsueh ve ark 2003). Multifaktöryel teoriye göre prematürite, mama ile beslenme, iskemi, ve bakteriyel kolonizasyon gibi çeşitli risk faktörlerinin birbirleriyle etkileşmesi ve bir inflamatuvar zincirleme reaksiyonu aktive etmesi mukoza hasarını başlatır. Mukozal hasar, gaz üreten bakterilerle bağırsak duvarının invazyonuna ve böylece intramural gaz birikimine neden olur (pnömatozis intestinalis). Bu olaylar dizisi transmural nekroza ve bağırsak gangrenine ilerler ve bunun sonucunda barsak perforasyonu ve peritonit gelişir (Gomella 2017).

NEK risk faktörleri arasında perinatal asfiksi, annenin sigara kullanımı, intrauterin gelişme geriliği, umbilikal kateterizasyon, hipoksi ve şok, hipotermi, duktus arteriozus açıklığı, hipertonic beslenme, formül sütlerle beslenme, beslenme miktarının hızlı artırılması, polisitemi, kan transfüzyonu ve siyanotik konjenital kalp hastalıkları yer almaktadır (Neyzi ve Ertuğrul 2010).

NEK'in erken klinik bulguları arasında abdominal distansiyon, beslenme intoleransı, bulantı, rektal kanama vardır. Hastalık ilerledikçe batın distansiyonu artar, safralı kusma, asit, karın duvarında eritem, letarji, ısı dengesizliği, apne ve bradikardi ataklarında artış, dissemine intravasküler koagülasyon ve şok görülür (Kliegman ve ark 2008). Bunlardan abdominal distansiyon, beslenme intoleransı, safralı kusma, kanlı dışkı spesifik bulgulardandır (WHO 2005). Semptomların başlangıç zamanı genellikle 3-10. günler arasında olmakla beraber 24. saatte veya 3. ayda bildirilen olgular rapor edilmiştir (Vieira and Lopes 2003).

NEK'in tanısında radyolojik bulgular önemlidir. İlk olarak ileus bulguları ortaya çıkar, barsak duvarı kalınlaşır ve hava-sıvı seviyeleri görülür. Patognomonik bulgu, barsak duvarının subserozal ve muskularis tabakası arasında patojenik bakterilerin hidrojen gazı üretimine bağlı olarak gelişen 'pnömatozis intestinalis' görüntüsüdür. Diğer radyolojik bulgular, kalıcı ve sabit dilate barsak segmenti, intrahepatik venöz gaz ve barsak perforasyonu halinde görülen 'pnömoperitoneum' görüntüsüdür (Kliegman ve ark 2008).

NEK'in laboratuvar bulguları sepsisi destekleyici özelliktedir. Lökosit sayısında artma veya daha sıklıkla lökopeni görülebilir. Hastaların %87'sinde trombositopeni

bulunmaktadır. Bazı hastalarda C-reaktif protein (CRP) düzeyinde artma görülebilir (Dimmitt and Moss 2001, Lee and Polin 2003). Yaklaşık %10-30 hastada kan ya da peritoneal sıvıda pozitif kültür tespit edilir. En sık etken olan bakteriler, merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte Escherichia coli, Klebsiella spp, Enterobakter spp, koagülaz negatif stafilokok, Clostridium spp, Pseudomonas aeruginosa ve Candida albicansdır (Lin and Stoll 2006).

Modifiye Bell evreleme kriterleri, klinik ve radyolojik bulgulara göre NEK sınıflandırmasında sıklıkla kullanılır (Gomella 2017):

#### **A. Evre I: NEK şüphesi**

1. Sistemik bulgular: Apne, bradikardi, letarji, ısı düzensizliği gibi nonspesifiktir.
2. Barsak bulguları: Beslenme intoleransı, tekrarlayan gastrik rezidüler ve batın distansiyonu
3. Radyolojik bulgular: Normal veya nonspesifiktir

#### **B. Evre II: Kanıtlanmış NEK**

1. Sistemik bulgular: Evre I bulgularına ek olarak batın hassasiyeti ve trombositopeni
2. Barsak bulguları: Belirgin batın distansiyonu, hassasiyet, barsak duvarı ödemi, barsak seslerinin kaybı ve kanlı dışkı
3. Radyolojik bulgular: Portal venöz gaz ile birlikte veya tek başına pnömatozis

#### **C. Evre III: İlerlemiş NEK**

1. Sistemik bulgular: Respiratuar ve metabolik asidoz, solunum yetmezliği, hipotansiyon, oligüri, nötropeni, yaygın damar içi pıhtılaşma
2. Barsak Bulguları: Yaygın batın duvarı ödemi ile birlikte karında gerginlik ve renk değişikliği
3. Radyolojik bulgular: Pnömooperitoneum

NEK'in özgül bir tedavisi olmamakla beraber amaç hastalığın ilerlemesinin, barsak perforasyonunun ve şokun önlenmesidir (Gomella 2017). Enteral beslenme kesilir, nazogastrik aspirasyonla gastrointestinal dekompresyon, sıvı-elektrolit tedavisi, total parenteral nutrisyon ve sistemik geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır. Yoğun ve uygun medikal tedaviye rağmen NEK'li bebeklerin %25-50'sinde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulur (Kliegman ve ark 2008). Bu hastalarda mortalite yüksektir ve özellikle cerrahi tedavi gerektiren olgularda %60'lara varan mortalite oranları bildirilmiştir. Yaşayanların %25-35'inde ise barsaklarda daralma gelişmektedir ve bu hastalarda beslenme problemleri, diyare veya barsak obstrüksiyonu şeklinde bulgulara yol açabilmektedir. En sık geç komplikasyonları darlık, fistül, abse, rekürren NEK, kısa barsak sendromu, malabsorbsiyon, kolestaz ve enterokist gelişimidir (Dimmitt and Moss 2001).

#### **2.4.6 Neonatal Sepsis**

Yenidoğan sepsisi, postnatal birinci ayda bakteriyeminin eşlik ettiği sistemik bulgularla seyreden klinik sendromdur. Sıklığı 1000 canlı doğumda 1-5 olmakla beraber çok düşük doğum ağırlıklı (1500 gramın altında) prematüre bebeklerde erken sepsis her 1000 canlı doğumdan 15-19'unda görülmektedir (Stoll ve ark 2005, Gomella 2017).

Neonatal sepsis, ortaya çıktığı yaşa göre, göreceli olarak birbirinden ayrı iki sendrom şeklinde sınıflanabilir (Gomella 2017):

- 1. Erken başlangıçlı sepsis:** Postnatal ilk 3-5 günlerde ortaya çıkan, ani başlangıçlı, solunum semptomlarıyla karakterize çoklu sistem tutulumu olan, hızla septik şok ve ölüme ilerleyebilen fulminan bir hastalıktır (Gomella 2017). Perinatal dönemde annenin genital yollarından kolonize olan mikroorganizmalardan özellikle treponemalar, virüsler, Listeria ve Kandida, transplasental olarak hematojen yolla geçebilirken diğer enfeksiyöz ajanların geçisi doğum eylemi ile ilişkilidir. Erken sepsis riskini artıran başlıca etkenler prematürite, düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü, korioamnionit, doğum kanalının grup B streptokok ile kolonizasyonu, üriner enfeksiyon, ikiz gebelik, doğum sırasında fazla sayıda vajinal muayene, erkek cinsiyet, düşük APGAR skorudur (Edwards and Baker 2004, Saez-Llorens and McCracken 2004, Gerdes 2004, Polin 2005).

2. **Geç başlangıçlı sepsis:** Postnatal 5. günden sonra ortaya çıkar, daha yavaş seyirlidir ancak bazen fulminan seyir gösterebilir. Genelde erken obstetrik komplikasyonlarla ilişkili değildir. Bakteriyemiye ek olarak menenjit gibi ek bir odak saptanabilir. Sorumlu bakteriler, annenin genital yollarından ve doğum sonrası nazokomiyal olarak edinilen mikroorganizmalardır (Gomella 2017).

Erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsisin özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir (Çoban 2010):

**Tablo 3. Erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsisin özellikleri**

Özellik	Erken başlangıçlı	Geç başlangıçlı
Başlama yaşı (gün)	<5 gün (ortalama 20 saat)	≥5 gün (ortalama 24 gün)
Obstetrik komplikasyon	Var	Var veya yok
Organizma kaynağı	Annenin genital yolları	Annenin genital yolları, postnatal çevre
Klinik tablo	Fulminan, çoklu sistem, pnömoni sık	Yavaş ilerleyici, fokal menenjit sık
Mortalite oranı	%15-20	%10-20

Neonatal sepsis etyolojisinde rol oynayan etkenler ve yüzde oranları Tablo 4'te gösterilmiştir (Çoban 2010).

Sepsisin klinik bulguları ve belirtileri özgül değildir, ayırıcı tanısı çok geniştir. En sık gözlenen klinik belirti ve bulgular şöyledir (Gomella 2017):

- Isı düzensizliği: Hipotermi, hipertermiden daha siktir.
- Davranış değişiklikleri: Letarji, irritabilite, tonus değişikliği.
- Beslenme bozuklukları: Beslenme intoleransı, kusma, ishal, karın distansiyonu.
- Cilt değişikliği: Periferik dolaşım bozukluğu, siyanoz, alacalı görünüm, solukluk, peteşi, döküntü, sklerem, sarılık.

- Kardiyopulmoner belirtiler: Takipne, solunum sıkıntısı, ilk 24 saatte başlayan veya yeni başlayan apne (en özgül bulgudur), taşikardi, hipotansiyon.
- Metabolik bulgular: Hipoglisemi, hiperglisemi, metabolik asidoz.
- Fokal enfeksiyonlar: Geç başlangıçlı sepsise öncülük eden fokal enfeksiyonlar selülit, impetigo, omfalit, konjonktivit, otitis media, menenjit, osteomyelit şeklinde sıralanabilir.

**Tablo 4. Neonatal sepsis etyolojisinde rol oynayan etkenler**

Organizma	Erken başlangıçlı (%)	Geç başlangıçlı (%)
B grubu streptokoklar	69	11
Gram negatif enterik basiller	15	15
Enterekok suşları	3	5
Koagülaz negatif stafiloclar	2	43
Staph. Aereus	2	4
Metisilin dirençli Staph. Aureus	0	17
Mantarlar	0	3
Diğerleri	8	2

Tanıda klinik bulgulara ek olarak laboratuvar ve radyolojik tetkikler de gerekmektedir. Tam kan sayımı (nötropeni, trombositopeni) periferik yayma (absolü nötrofil sayısı (ANC), immatür/total nötrofil oranı (I/T) ve immatür nötrofil sayısı), akut faz reaktanları (C-reaktif protein, IL-6, IL-8 ve TNF gibi sitokinler, prokalsitonin, nötrofil yüzey antijeni CD11 ve CD64), kan ve idrar kültürü, trakeal kültürler, lomber ponksiyon ve akciğer grafisi tanı ve ayırıcı tanıda başvuru tetkiklerdir (Gomella 2017).

Yenidoğan sepsisi şüphesinde tanıya yönelik olarak gerekli tetkikler yapıldıktan ve kan kültürü ve gerekli görülen diğer kültürler alındıktan hemen sonra tedaviye başlanmalıdır. İlk tedavide kullanılacak antimikrobiyal ajanlar bebeğin yaşına, enfeksiyon bulgularının başladığı ortama (hastane veya toplum), varsa enfeksiyon odağına ve olasılığı en yüksek patojenler ve onların tahmin edilen antibiyotik duyarlılıklarına göre seçilmelidir

(Edwards and Baker 2004, Saez-Llorens and McCracken 2004, Gerdes 2004, Polin ve ark 2005, Cengiz 2009).

#### **2.4.7 Patent Duktus Arteriozus**

Miadında doğan sağlıklı yenidoğanda duktusun fonksiyonel kapanması hemen doğumu takiben olur. Tam olarak fonksiyonel kapanma, miadında doğanların yaklaşık yarısında 24. saatte, %90'ında 48. saatte ve tümünde 96. saatte gerçekleşir. PDA, kapanmanın olmaması ve bu fetal kanalın açık kalmasını tanımlar (Gomella 2017).

PDA insidansını artıran faktörler prematürite, RDS ve sürfaktan tedavisi, fazla sıvı tedavisi, asfiksi, konjenital sendromlar (trizomi 13, trizomi 18, Rubinstein-Taybi sendromu, Penta X sendromu), yüksek rakım ve konjenital kalp hastalığıdır. PDA, 1750 gram altındaki yenidoğanlarda yaklaşık %45, 1000 gram altındaki bebeklerde yaklaşık %80 oranında görülür. PDA insidansını azaltan faktörler arasında antenatal steroid uygulaması, intrauterin büyüme geriliği ve uzamış membran rüptürü vardır (Gomella 2017).

PDA'nın başlangıç bulguları doğumda olabileceği gibi genelde 1-4. günlerde ortaya çıkar. Üfürüm, sıçrayıcı nabızlar, artmış nabız basıncı, hipotansiyon, solunumun bozulması gibi klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Ekokardiyografi tanıda önemlidir (Can ve İnce 2010).

PDA'da tedavi ilkeleri sıvı kısıtlaması, kalp yetersizliğinin tedavisi, prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin kullanılması ve cerrahi girişim olarak sıralanabilir (Can ve İnce 2010).

#### **2.4.8 İntraventricüler Kanama**

İVK, preterm doğumun sık komplikasyonlarından biridir. En sık olarak lateral ventriküllerin germinal matriksinin immatüritesi ile ilişkilidir. Travmatik intrakraniyal kanamalar epidural, subdural, primer subaraknoidal, intraventricüler, intraserebral ve intrasereberallar kanamalarıdır. Özellikle epidural ve subdural kanamaların patogenezinde doğum travmasının önemli rolü vardır. 1500 gram altındaki prematürelere periventricüler ve İVK görülme oranı yaklaşık %13-15'tir (İnce 2010, Gomella 2017).

Preterm bebeklerin immatür serebral vasküler yapıları, volüm ve basınç değişikliklerine, hipoksik ve asidotik değişikliklere aşırı derecede duyarlıdır. Sekonder olarak, solunum sıkıntısı ve eşlik eden oksijenasyon bozuklukları preterm beyninin immatür damarlarını daha da zayıflatır. Doğum asfiksisi, pnömotoraks, asidoz, hipotermi, hipotansiyon, şok ve tedavi amaçlı verilen aşırı volüm ve/veya osmolar yüklerin tümü germinal matriks ve İVK riskinin artmasına yol açar (Gomella 2017).

Periventriküler ve İVK genelde yaşamın ilk üç gününde gelişir. 5. günden sonra İVK nadir görülür. Klinik bulgular arasında nöbet, apne, bradikardi, letarji, koma, hipotansiyon, metabolik asidoz, kan transfüzyonuyla düzeltilememiş anemi, fontanel bombeliği ve ciltte beneklenmedir. Tanıda ve ciddiyetin değerlendirilmesinde ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi kullanılır (Kliegman ve ark 2008):

- **Evre I:** İVK germinal matrikse sınırlandırılmış kanamadır.
- **Evre II:** Evre I'in daha geniş hali, ayrıca ventriküllerde dilatasyon olmaksızın ventriküllere kanamadır.
- **Evre III:** Evre II'ye ventrikül dilatasyonunun eşlik ettiği durumdur.
- **Evre IV:** Dilate ventriküllerde görülen kanamaya, ventriküllere komşu veya ventriküllerden uzak serebral korteks bölgesindeki kanamanın eşlik etmesidir. Evre IV kanamada prognoz kötüdür.

İVK tedavisinde primer amaç prematüre doğumların önlenmesi, doğum öncesi transportun sağlanması, antenatal steroid tedavisidir. Postnatal dönemde doğum asfiksisi ve kan basıncındaki büyük dalgalanmaları önlemek, hızlı sıvı infüzyonlarından kaçınmak, dikkatli kardiyovasküler destek sağlamak, asit-baz ve koagülasyon anormalliklerini düzeltmek, senkronize olmayan mekanik ventilasyondan kaçınmak gerekmektedir. Postnatal indometazin tedavisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Akut kanamalarda destek tedavisi, posthemorajik hidrosefali tedavisinde boşaltıcı lomber ponksiyonlar, eksternal ventrikülostomi tüpü veya ventriküloperitoneal şant yerleştirilmesi gerekmektedir (Kliegman ve ark 2008, Gomella 2017).

#### 2.4.9 Prematüre Retinopatisi

İlk olarak 1942 yılında Terry tarafından rapor edilen prematüre retinopatisi (ROP), erken doğan bebeklerde retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen fizyopatolojik bir durumdur (Terry 1942, Koç 2016). Etkin tarama ve erken tedavi imkanlarının artmasına rağmen daha küçük ve daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılır hale gelmesi arka kutupta yerleşimli, şiddetli seyreden ROP vakalarının sıklığında artışa sebep olmaktadır (Quiram and Capone 2007). Gelişmiş ülkelerde ROP ağırlıklı olarak 28 haftanın altında doğan pretermelerin sorunuyken, gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar ağır ROP geliştiği bildirilmektedir. Doğum ağırlığı 1250 gram altında olan bebeklerin üçte ikisinde ROP gelişirken, bunların %6'sında ciddi hastalık nedeniyle tıbbi girişim gerekir (Koç 2016).

**Risk Faktörleri:** ROP gelişiminde birçok etyolojik faktör düşünülmüşse de en iyi bilinen risk faktörleri doğum ağırlığı ve gebelik haftasının düşük olmasıdır. Özellikle 1000 gramın altında ve 28 haftadan erken doğan bebeklerde retinopati sıklığının belirgin olarak arttığı bilinmektedir (Tablo 5) (Löfqvist ve ark 2006, Bharwani and Dhanireddy 2008, Bas ve ark 2015).

**Tablo 5. ROP gelişiminde başlıca risk faktörleri**

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması
Oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu
Hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuvar problemler
Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni
Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz
Bir haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi
Bronkopulmoner displazi
Sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonu
İntrakraniyal kanama
Kan transfüzyon sayısı, kan değişimi
Hiperglisemi/insülin kullanımı
Prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı
Çoğul gebelik

**Patogenez:** Gelişimi fetal dönemin 15-18. haftasında başlayan retinal damarlar, optik diskten periferde doğru gelişir. Vaskülarizasyon nazal retinada yaklaşık 36. gebelik haftasında, temporal retinada ise 40. haftada tamamlanır. Bu nedenle preterm bebeklerde doğum anında retina tam vaskülarize olmayıp doğumdaki gebelik yaşına göre genişliği değişen periferik avasküler zon mevcuttur (Koç 2016).

Prematür bebekte intrauterin dönemde başlayan retinal vaskülarizasyon, uzamış hiperoksi, asfiksi, hipotermi, asidoz ve E vitamini eksikliği gibi hasarlandırıcı faktörler etkisiyle duraklar. Faz 1 denilen erken dönemde hiperoksi nedeniyle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve eritropoetin baskılanması, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'in yokluğu, postnatal büyümenin iyi olmaması normal vasküler gelişimi inhibe eder (Löfqvist ve ark 2006, Hellström ve ark 2013). Retina gelişimini sürdürmeye devam eder ancak vaskülarizasyonu bozulduğu için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik hale gelir. Retinanın karşılaştığı hipoksi 2. fazı başlatır. ROP'un bu fazında hipoksinin tetiklemesiyle VEGF, eritropoetin, IGF-1 gibi mediatörlerin düzeyinde artış olur ve neovaskülarizasyon başlar. Neovaskülarizasyon vasküler-avasküler retina sınırında görülür. Yeni oluşan damarlar retina içinde kümelenme yapabilir ve hızla kalınlaşan ridge (sırt) dokusu oluşabilir. Neovaskülarizasyon, sızıntı ve ödem oluşumuna ve görme kaybına yol açan retina dekolmanına neden olabilir (Löfqvist ve ark 2006, Paysse 2014).

**Sınıflandırma:** ROP sınıflandırması ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity)'a göre şöyledir:

*Zon (Yerleşim durumu):* Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye ayrılmaktadır:

- Zon 1: Göz arka kutbunun santral zonu. Yarı çapı optik sinir-makula mesafesinin 2 katı olan dairesel alan.
- Zon 2: Yarı çapı optik sinir-nazal ora serrata mesafesi kadar olan dairesel alan.
- Zon 3: temporal alanda hilal şeklinde bölge.

*Evre (Vasküler proliferasyon derecesi):* Hastalık, vasküler proliferasyon derecesine göre 5 evreye ayrılmaktadır:

- Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı.

- Evre 2: Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı.
- Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması.
- Evre 4A: Parsiyel retinal yırtılma (makula tutulumu yok).
- Evre 4B: Parsiyel retinal yırtılma (makula tutulumu var).
- Evre 5: Total retinal dekolmanı.

*Yayılm derecesi:* Retinal yüzey saat kadranına benzer şekilde 30 derecelik sektörlere bölünür. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Sektörler arasında hastalığın evreleri değişiklik gösterebilir.

*“Plus” veya “artı” hastalık:* Retinanın arka kutbunda arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon olması olarak tanımlanır. “Art” hastalık varlığı ROP’un ağırlığının bir göstergesidir ve vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonlarında azalma ile birlikte olabilir.

*Preplus hastalık:* “Artı” hastalığı tanımlamak için yetersiz düzeyde dilate ve kıvrılmış damar yapısıdır.

*Eşik hastalık (treshold):* Zon 1 veya zon 2’de evre 3 ve “artı” hastalık varlığında, 5 ardışık saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranında tutulum olarak tanımlanır.

*Eşik öncesi hastalık (pretreshold):*

- Zon 1’de eşik hastalık olmayan herhangi bir evrede ROP
- Zon 2’de evre 2 ROP ve “artı” hastalık
- Zon 2’de evre 3 ROP
- Zon 2’de eşik hastalıktan daha az sektör tutulumlu evre 3 ROP ve “artı” hastalık

*Yüksek riskli eşik hastalık:*

- Zon 1’de herhangi bir evrede “artı” hastalık
- Zon 1’de evre 3 ROP (“artı” hastalık var veya yok)
- Zon 2’de evre 2 veya evre 3 ROP ve “artı” hastalık

*Ciddi ROP:* Evre 3 ve üzeri veya “artı” hastalığın olduğu durumlar

*Agresif posterior ROP (APROP)*: Hızlı ilerleyen şiddetli bir ROP formudur. Tedavi edilmediğinde hızla evre 5'e ilerlemektedir. Bu durumda "artı" hastalığı 4 kadranda ve periferik alandaki hastalık ile orantısız düzeyde belirgindir, zon 1 yada posterior zon 2 hastalık olmakla birlikte sınırları tam ayırt edilemeyebilir. APROP tanısı konulduğunda derhal tıbbi girişimlere başlanmalıdır.

**Tanı ve Tarama:** Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2013 verilerine göre doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gram ve/veya gebelik yaşı  $\leq 32$  hafta doğan tüm bebekler ile gebelik yaşı  $> 32$  hafta, doğum ağırlığı 1500-2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir. Bununla birlikte Türkiye koşullarında ve ulusal çalışmaların ışığında gebelik yaşı seçiminin Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2006 yılı önerilerinde olduğu gibi  $\leq 32$  hafta doğan tüm bebeklerin taranması uygun gözükmektedir. Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi gebelik yaşı 27 haftadan küçük bebeklerde postmenstrüel 30-31. haftada,  $\geq 27$  hafta doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır.

#### **Tedavi:**

*Durdurucu Tedavi:* Lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Amaç avasküler periferik retina alanlarının ablasyonudur. Lazer tedavisi, ROP gelişen damarların üzerine değil, bu damarların önündeki tüm avasküler alanlara uygulanır. ROP'ta lazer fotokoagülasyon kriterleri ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışma grubu tarafından belirlenmiştir:

1. Zon 1'de evre 1 veya evre 2 ROP ve "artı" hastalık
2. Zon 1'de evre 3 ROP
3. Zon 2'de evre 2 veya evre 3 ROP ve "artı" hastalık
4. APROP olgularında mümkün olan en kısa süre içerisinde, agresif olmayan durumlarda ise 48-72 saat içerisinde tıbbi girişimlere başlanmalıdır.

Lazer tedavisine rağmen bazı hastalarda retina dekolmanı gelişerek evre 4'e ilerleme olabilir (Coats ve ark 2004).

Anti-VEGF Ajanlar: Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept anti-VEGF ajanlar olup ROP tedavisinde alternatif bir yöntemdir. İntravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Lazer fotokoagülasyon ROP tedavisinde altın standart olmakla birlikte anti-VEGF ajanların daha kolay uygulanması, hızlı cevap alınması, korneanın opak, vitreusun bulanık olduğu ve pupillanın dilate olmadığı durumlarda kullanılabilmesi, görme alanında daralma olmaması avantajlarıdır (Micieli ve ark 2009, Castellanos ve ark 2013). Anti-VEGF ajanların kullanımının ön planda tutulabileceği klinik durumlar şöyledir (Koç 2016):

1. Zon 1 veya posterior zon 2’de ROP
2. APROP varlığı
3. Makülanın halen vaskülarize olmadığı (immatür maküla) durumlar: Makülanın lazer tedavisinden kaçınmak için
4. Retinanın görülmesini zorlaştıracak durumların varlığı: Pupil dilatasyonunun yetersiz (rijid pupilla) olduğu gözler, korneal opasite varlığı, vitreusun hemorajik veya bulanık olduğu durumlar
5. Genel durumu lazer tedavisini kaldıramayacak kadar sorunlu olan bebekler

*Cerrahi Girişim:* ROP, subtotal veya total dekolmana (evre 4,5) ilerlerse retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için vitroretinal cerrahi girişimler yapılır. Bu tedavi yöntemlerinin hastaların %72’sinde “ışığın algılanmasını” ve yaklaşık %15’inde 20/300 veya üzerinde görme keskinliği sağladığı bildirilmiştir. Vitrektomi, vitreusun cerrahi olarak uzaklaştırılmasını takiben retina üzerinde traksiyona neden olan fibrovasküler dokunun eksizyonudur. Evre 4A’da gerek anatomik gerek görme fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar alınabilirken, evre 4B veya evre 5’te başarı oranları çok düşüktür (Koç 2016).

**Prognoz:** Hastalığın seyri değişkendir. Zon 1 başlangıçlı, hızlı seyirli hastalık, “artı” hastalık ve retina dekolmanı kötü prognoz belirtirleridir. Zon 2 başlangıçlı ve yavaş seyirli hastalık genellikle tam iyileşme veya parsiyel retinal skar ile sonuçlanır, bu süreç 1 sene kadar sürebilir. Zon 3 başlangıçlı olanlar en iyi prognozu gösterir ve tam iyileşme görülür (Schaffer ve ark 1993).

ROP'a bağlı körlük ve ciddi görme bozukluğunun sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak gerileme gözlenen hastaların %55'inde 6–10 yıl içinde oftalmolojik problemler gelişmektedir. Hafif ROP gelişen (evre 1 veya "artı" hastalığın eşlik etmediği evre 2) ve retinada skar dokusu olmayan bebeklerde miyopi, şaşılık, nistagmus ve ampliyopi term bebeklerle kıyaslandığında daha fazladır. Ciddi ROP gelişen ve/veya tedavi gören hastalarda glokoma, retina dekolmanı, nistagmus, katarakt, optik atrofi, makuler problemler, mikrokornea, fitizis bulbi, kırma kusurları gibi oftalmolojik morbiditeler gelişebilir (Schaffer ve ark 1993, Davitt ve ark 2009).

Antenatal steroid, iyi antenatal bakım, uygun doğum salonu yönetimi ve bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde geçirdikleri süreçte iyi klinik uygulamalar, uygun postnatal kilo alımının sağlanması, hastaya verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi, takibi ve kontrolü konusunda hemşirelerin ve doktorların bilinçlendirilmesi ROP sıklığıının azaltılmasında önemli faktörlerdir (Koç 2016).

## **2.5. Trombositler ve Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume-MPV)**

Trombositler, trombosit plağının geliştiği hemostazın ilk fazında yer alan çok önemli kan elemanlarıdır. Bu hücrelerin sayıca eksik veya fonksiyonel olarak yetersiz olmaları; peteşi, purpura ekimoz, epistaksis, hematüri, menoraji, gastrointestinal ve girişim yerlerinde kanamalar gibi özellikle deri ve mukozaları ilgilendiren kanamalara yol açar. Trombositler 1-4 mikron çapında yuvarlak ya da oval küçük disk şeklindeyler. Kemik iliğinden, kendileri kemik iliğini terkedip dolaşıma girmeyen megakaryositlerden oluşur. Trombositler megakaryositlerin yüzeyinde tomurcuk gibi geliştikten sonra oradan koparak kana serbestleşirler. Trombositlerin yarı ömrü dolaşımda 8-12 gün kadardır. Bu srenin sonunda yaşam süreçleri sona erer ve başlıca doku makrofajları tarafından tutularak dolaşımdan uzaklaştırılır (Guyton and Hall 2001).

Tombositopeni, platelet sayısının 150000/mm<sup>3</sup> altında olmasdır. Hafif (100-149000/mm<sup>3</sup>), orta (50-99000/mm<sup>3</sup>) ve ağır (<50000/mm<sup>3</sup>) olarak sınıflandırılır. Yenidoğan döneminin en sık hematolojik anormalliği trombositopenidir. Yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde yatan bebeklerde sıklık %35'tir, bu oran 1000 gram altındakilerde %70'i bulur. Trombositopeni nedenleri şöyle sınıflandırılabilir (Gomella 2017):

1. Trombositopeniye neden olan maternal hastalıklar
  - a. Kronik intrauterin hipoksi
  - b. Preeklampsi
  - c. İlaç kullanımı (heparin, kinin, hidralazin, tiyazid, tolbutamid)
  - d. Enfeksiyonlar (TORCH, bakteriyel veya viral enfeksiyonlar)
  - e. Yaygın damar içi pıhtılaşma
  - f. Anti-trombosit antikorlar:
    - Maternal ve fetal trombositlere karşı antikorlar (otoimmün trombositopeni): İTP, ilaca bağlı trombositopeni, SLE.
    - Fetal trombositlere karşı antikorlar (izoimmün trombositopeni): Neonatal alloimmün trombositopeni (ağır trombositopeninin en sık nedeni), immün trombositopeni.
2. Bebekte trombositopeniye neden olan plasental bozukluklar
  - a. Korioanjyoma
  - b. Vasküler trombüs
  - c. Ablasyo plasenta
3. Trombositopeniye neden olan neonatal hastalıklar
  - a. Trombosit üretimin azalması: İzole, TAR sendromu (Trombositopeni, radius yokluğu), Fanconi anemisi, Rubella sendromu, konjenital lösemi, Trizomi 13, 18, 21 veya Turner sendromu, doğumsal metabolik hastalıklar (metilmalonik, propiyonik ve izovalerik asidemi, ketotik glisinemi), konjenital amegakaryositik trombositopeni
  - b. Trombosit yıkım artışı
    - Hasta bebeklerin çoğunda spesifik patolojik bir durumla ilişkili olmadan trombosit tüketiminde artış görülür.
    - Trombositopeniyle ilişkili patolojik durumlar: Sepsis, konjenital enfeksiyonlar (TORCH, özellikle CMV enfeksiyonu), HIV, tromboz,

yaygın damar içi pıhtılaşma, intrauterin büyüme geriliği, doğum asfiksisi, nekrotizan enterokolit veya barsak iskemisi, dev hemanjiomla ilişkili trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt sendromu).

#### 4. Trombosit disfonksiyonu

- a. İlaça bağlı trombosit disfonksiyonu (Maternal aspirin kullanımı, indometazin)
- b. Metabolik hastalıklar (Fototerapiye bağlı metabolik bozukluklar, asidoz, yağ asidi eksikliği, maternal diyabet)
- c. Kalıtsal trombasteneni (Glanzman hastalığı)

Enfeksiyonlarda gelişen trombositopeninin mekanizması ele alındığında; megakaryositlerin hipoplazisi, azalmış trombosit üretimi, retikuloendotelial sistemin artmış aktivitesine bağlı trombosit yıkımı ve dissemine intravasküler koagülasyon gelişmesinin nedenler arasında yer aldığı görülmektedir (Klein and Marcy 2001).

Klinik uygulamada yaygın olarak bulunan ortalama trombosit hacmi (Mean platelet volume-MPV) trombosit aktivitesinin potansiyel olarak yararlı bir biyogöstergevidir. Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha küçük olanlardan daha aktiftir (Chu ve ark 2010).

MPV'nin otomatik ölçümü erişkinler, çocuklar ve son zamanda yenidoğanlarda trombositopeni etiyojisinin araştırılmasında noninvaziv bir metod olarak sık kullanılmaktadır. MPV'nin otomatik hücre sayıcılarla ölçümü, küçük kan volümü kullanılarak hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ile trombositopeni etiyojisini değerlendirmede kullanımı ideal görülmektedir (Manroe ve ark 1979).

Yetişkinlerde yapılan önceki çalışmalar, Coulter Counter S Plus tarafından gerçekleştirilen kan sayımı sırasında rutin olarak ölçülen MPV önemli bir parametredir ve ciddi trombositopeni olan hastaların hemostatik potansiyelinin bir öncüsü olarak hizmet edebilir (Arad 1986). Kipper ve Arad (1982) tarafından yapılan bildiriler preterm ve termdeki trombositopenide MPV değişikliklerini ortaya koymuştur. Castle ve arkadaşları (1986) trombositopenili hasta yenidoğanlarda MPV değişikliklerini bildirmişlerdir.

Vasküler hastalıkların etyolojisinde trombositlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Özellikle tıkaçıcı vasküler hastalıklarda MPV değeri normal popülasyona göre daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Çil ve ark 2012, Arıkanoglu ve ark 2013).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Şekli**

Çalışmaya Ocak 2016- Mayıs 2017 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen ve ROP muayenesi olan 144 olgu retrospektif olarak incelendi. Sonuçları önemli ölçüde etkileyeceği düşünülen majör anomalisi olan (yarık damak, hidrosefali, Down sendromu, büyük arter transpozisyonu gibi), prenatal enfeksiyon öyküsü (CMV, Toxoplazma enfeksiyonu vs.) olan, annede alkol kullanım öyküsü olan, teratojen ilaç kullanım öyküsü olan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Bu tez çalışmasına, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 14.04.2017 tarihli ve 2017/866 sayılı kararı ile etik kurul onayı aldıktan sonra başlandı.

Olguların cinsiyet, anne yaşı, gebelik haftası ve gebelik haftasına göre ağırlık, doğum ağırlığı, doğum şekli (normal spontan vajinal doğum (NSVY), sezeryan doğum (C/S)), çoğul veya tedavi gebeliği durumu, preeklampsi, eklampsi, annede diyabet, koryoamniyonit gibi maternal hastalıklar, maternal steroid kullanımı, canlandırma öyküsü, sürfaktan tedavisi, invaziv ve noninvaziv oksijen takviyesi, RDS, NEK, İVK, BPD, tedavi gerektiren PDA, erken ve geç neonatal sepsis, eritrosit transfüzyon sayısı, doğum ağırlığını yakalama zamanı gibi demografik özellikleri hasta dosyalarından ve aileden alınarak veri toplama formlarına kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen ve retrospektif olarak incelenen 144 olgunun demografik özelliklerinin yanısıra doğum sonrası alınan tam kan sayımlarındaki platelet sayısı, MPV, platelet/MPV oranları açısından karşılaştırıldı. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen olgular platelet sayısı, MPV, platelet/MPV oranlarına ilaveten en yüksek ROP evresi, zonu, plus varlığı ve ilk ROP tespit zamanı açısından da karşılaştırıldı.

#### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmada istatistiksel analiz için SAS University Edition 9.4 programı kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan parametrelerin analizinde iki grup

karşılaştırılmasında Independent sample t testinden yararlanılmıştır ve sonuçlar ortalama ve standart sapma şeklinde rapor edilmiştir. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir ve sonuçlar median ( $Q_1$ - $Q_3$ ) olarak rapor edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Ki-kare ve Fisher testlerinden faydalanılmıştır. Sonuçlar  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. ROP tespit edilen ve ROP tespit edilmeyen gruplara ait sonuçlar

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde takip edilen ve ROP muayenesinden geçirilen 144 yenidoğan dahil edildi. Bu hastalar ROP muayene bulgularına göre (ROP tespit edilen ve edilmeyen) iki gruba ayrıldı. Hastaların geriye dönük dosya taramalarında 49 hastada ROP tespit edildiği, 95 hastada ise ROP tespit edilmediği görüldü.

Gruplara ait gebelik ve doğum süreciyle ilgili özellikler Tablo 6'da gösterilmiştir:

**Tablo 6. ROP tespit edilen ve edilmeyen grupların gebelik ve doğum sürecine ait özellikleri**

	ROP tespit edilen grup (n=49)	ROP tespit edilmeyen grup (n=95)	p değeri	
Anne yaşı (mean±SD)	29.12±6.25	28.51±5.67	0.55	
Gebelik yaşı (hafta) (mean±SD)	28±2	31±2	<0.0001	
Cinsiyet (n) (%)				
	Kız	24 (%49)	48 (%50.5)	0.86
	Erkek	25 (%51)	47 (%49.5)	
Doğum ağırlığı (gram) (mean±SD)	1055.3±292.1	1436.9±322.1	<0.0001	
Doğum şekli (n) (%)				
	NSVY	9 (%18.4)	7 (%7.4)	0.055
	C/S	40 (%81.6)	88 (%92.6)	
GHDA (n) (%)				
	SGA	5 (%10.2)	14 (%14.7)	0.43
	AGA	44 (%89.8)	79 (%83.2)	
	LGA	0 (%0)	2 (%2.1)	
Çoğul gebelik (n) (%)				
	Tekiz	38 (%77.6)	75 (%78.9)	0.88
	İkiz	10 (%20.4)	17 (%17.9)	
	Üçüz	1 (%2)	3 (%3.2)	
Tedavi gebeliği (ivf) (n) (%)				
	Var	6 (%12.2)	13 (%13.7)	0.81
	Yok	43 (%87.8)	82 (%86.3)	
Maternal steroid kullanımı (n) (%)				
	Yok	13 (%26.5)	24 (%25.3)	

	<b>1 kez</b>	17 (%34.7)	23 (%24.2)	0.32
	<b>2 kez</b>	19 (%38.8)	48 (%50.5)	
<b>Korioamnionit (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	8 (%16.3)	12 (%12.6)	0.54
	<b>Yok</b>	41 (%83.8)	83 (%87.4)	
<b>Preeklamps/Eklamps (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	13 (%26.5)	38 (%40)	0.14
	<b>Yok</b>	36 (%73.5)	57 (%60)	
<b>Annede Diyabet (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	3 (%6.1)	7 (%7.4)	0.78
	<b>Yok</b>	46 (%93.9)	88 (%92.6)	

Gruplara ait veriler analiz edildiğinde gebelik yaşı ve doğum ağırlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Gebelik yaşı ortalaması, ROP tespit edilen grupta 28±2 hafta iken ROP tespit edilmeyen grupta 31±2 hafta olarak bulundu ( $p<0.0001$ ). Bu sonuç, gebelik süresi ile ROP gelişme riskinin ters orantılı olduğunu göstermektedir. Doğum ağırlığı ortalaması, ROP tespit edilen grupta 1055.3±292.1 gram iken ROP tespit edilmeyen grupta 1436.9±322.1 gram olarak bulundu ( $p<0.001$ ). Bu sonuç, doğum ağırlığı ile ROP gelişme riskinin ters orantılı olduğunu göstermektedir.

Grupların doğum sonrası sürecine ait özellikler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Gruplara ait veriler analiz edildiğinde RDS, sürfaktan kullanımı, invaziv ventilasyon süresi, noninvaziv ventilasyon süresi, toplam oksijen kullanımı, İVK, tedavi gerektiren PDA, erken ve geç neonatal sepsis, kan transfüzyon sayısı, NEK, BPD ve DAYZ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ROP tespit edilen 49 hastanın 44 (%89.8)’ünde RDS saptanmışken 5 (%10.2) tanesinde saptanmamıştı; ROP tespit edilmeyen 95 hastanın 69 (%72.6)’unda RDS saptanmışken 26 (%27.4) tanesinde saptanmamıştı ( $p=0.018$ ). ROP tespit edilen grupta 34 (%69.4) hastada sürfaktan kullanılmışken 15 (%30.6) tanesinde kullanılmamıştı; ROP tespit edilmeyen grupta 46 (%48.4) hastada sürfaktan kullanılmışken 49 (%51.6) tanesinde kullanılmamıştı ( $p=0.016$ ).

**Tablo 7. ROP tespit edilen ve edilmeyen grupların doğum sonrası sürecine ait özellikleri**

		ROP tespit edilen grup (n=49)	ROP tespit edilmeyen grup (n=95)	p değeri
<b>RDS (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	44 (%89.8)	69 (%72.6)	0.018
	<b>Yok</b>	5 (%10.2)	26 (%27.4)	
<b>Süpfaktan kullanımı (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	34 (%69.4)	46 (%48.4)	0.016
	<b>Yok</b>	15 (%30.6)	49 (%51.6)	
<b>İnvaziv ventilasyon süresi (gün) (median (Q1-Q3))</b>		6 (0-19)	1 (0-5)	<0.0001
<b>Noninvaziv ventilasyon süresi (gün) (median (Q1-Q3))</b>		10 (4-17)	2 (1-6)	<0.0001
<b>Toplam oksijen kullanımı (gün) (median (Q1-Q3))</b>		47 (22-73)	17 (7-36)	<0.0001
<b>İVK (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	10 (%20.4)	7 (%7.4)	0.022
	<b>Yok</b>	39 (%79.6)	88 (%92.6)	
<b>Tedavi gerektiren PDA (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	26 (%53.1)	28 (%29.5)	0.006
	<b>Yok</b>	23 (%46.9)	67 (%70.5)	
<b>Erken Neonatal Sepsis (n) (%)</b>				
	<b>Yok</b>	21 (%42.9)	69 (%72.6)	0.006
	<b>Kültür negatif</b>	15 (%30.6)	13 (%13.7)	
	<b>Gram negatif</b>	3 (%6.1)	4 (%4.2)	
	<b>Gram pozitif</b>	10 (%20.4)	9 (%9.5)	
<b>Geç Neonatal Sepsis (n) (%)</b>				
	<b>Yok</b>	12 (%24.5)	59 (%62.1)	0.001
	<b>Kültür negatif</b>	11 (%22.5)	8 (%8.4)	
	<b>Gram negatif</b>	17 (%34.7)	13 (%13.7)	
	<b>Gram pozitif</b>	9 (%18.3)	15 (15.8)	
<b>Eritrosit transfüzyon sayısı (n) (%)</b>				
	<b>0</b>	7 (%14.3)	43 (%45.3)	<0.0001
	<b>1 kez</b>	8 (%16.3)	20 (%21.0)	
	<b>2 kez</b>	11 (%22.5)	17 (%17.9)	
	<b>&gt;2 kez</b>	23 (%46.9)	15 (15.8)	
<b>NEK (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	7 (%14.3)	4 (%4.2)	0.045
	<b>Yok</b>	42 (%85.7)	91 (%95.8)	
<b>BPD (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	24 (%49)	15 (%15.8)	<0.0001
	<b>Yok</b>	25 (%51)	80 (%84.2)	
<b>DAYZ (gün) (mean±SD)</b>		13.59±5.98	11.8±4.57	0.048

İnvaziv ventilasyon süresi ortalaması, ROP tespit edilen grupta 6 (0-19) gün iken ROP tespit edilmeyen grupta 1 (0-5) gün olarak bulundu ( $p < 0.0001$ ). Noninvaziv ventilasyon süresi ortalaması, ROP tespit edilen grupta 10 (4-17) gün iken ROP tespit edilmeyen grupta 2 (1-6) gün olarak bulundu ( $p < 0.0001$ ). Toplam oksijen kullanım süresi ortalaması, ROP tespit edilen grupta 47 (22-73) gün iken ROP tespit edilmeyen grupta 17 (7-36) gün olarak bulundu ( $p < 0.0001$ ). ROP tespit edilen grupta 10 (%20.4) hastada İVK görülmüşken 39 (%79.6) tanesinde görülmedi; ROP tespit edilmeyen grupta 7 (%7.4) hastada İVK görülmüşken 88 (%92.6) tanesinde görülmedi ( $p = 0.022$ ). Tedavi gerektiren PDA, ROP tespit edilen grupta 26 (%53.1) hastada tespit edilmişken 23 (%46.9)'ünde tespit edilmedi; ROP edilmeyen grupta ise 28 (%29.5) hastada tedavi gerektiren PDA görülmüşken 67 (%70.5)'sinde görülmedi ( $p = 0.006$ ). ROP tespit edilen grupta erken neonatal sepsis incelendiğinde 21 (%42.9) hastada sepsis tespit edilmedi, 15 (%30.6) hastada kültür negatif sepsis, 3 (%6.1) hastada gram negatif sepsis ve 10 (%20.4) hastada gram pozitif sepsis görüldü; ROP tespit edilmeyen grupta ise 69 (%72.6) hastada sepsis tespit edilmedi, 13 (%13.7) hastada kültür negatif sepsis, 4 (%4.2) hastada gram negatif sepsis ve 9 (%9.5) hastada gram pozitif sepsis görüldü ( $p = 0.006$ ). ROP tespit edilen grupta geç neonatal sepsis incelendiğinde 12 (%24.5) hastada sepsis tespit edilmedi, 11 (%22.5) hastada kültür negatif sepsis, 17 (%34.7) hastada gram negatif sepsis ve 9 (%18.3) hastada gram pozitif sepsis görüldü; ROP tespit edilmeyen grupta ise 59 (%62.1) hastada sepsis tespit edilmedi, 8 (%8.4) hastada kültür negatif sepsis, 13 (%13.7) hastada gram negatif sepsis ve 15 (%15.8) hastada gram pozitif sepsis görüldü ( $p = 0.0001$ ). ROP tespit edilen grupta 7 (%14.3) hastaya eritrosit transfüzyonu yapılmamışken 8 (%16.3) hasta bir kez, 11 (%22.5) hastada iki kez ve 23 (%46.9) tanesinde üç kez yapıldı; ROP tespit edilmeyen grupta 43 (%45.3) hastaya eritrosit transfüzyonu yapılmamışken 20 (%21.0) hasta bir kez, 17 (%17.9) hastada iki kez ve 15 (%15.8) tanesinde üç kez yapıldı ( $p < 0.0001$ ). NEK, ROP tespit edilen grupta 7 (%14.3) hastada tespit edilmişken 42 (%85.7)'sinde tespit edilmedi; ROP tespit edilmeyen grupta 4 (%4.2) hastada tespit edilmişken 91 (%95.8) hastada tespit edilmedi ( $p = 0.045$ ). ROP tespit edilen grupta 24 (%49) hastada BPD görülmüşken 25 (%51) hastada görülmedi; ROP tespit edilmeyen grupta 15 (%15.8) hastada BPD görülmüşken 80 (%84.2) hastada görülmedi ( $p < 0.0001$ ). Doğum ağırlığını yakalama zamanı (DAYZ) ortalaması, ROP tespit edilen grupta  $13.59 \pm 5.98$  gün iken ROP tespit edilmeyen grupta  $11.8 \pm 4.57$  gün idi ( $p = 0.048$ ).

**Tablo 8. ROP tespit edilen ve edilmeyen gruplara ait MPV, platelet değerleri ve platelet/MPV oranları**

	ROP tespit edilen grup (n=49)	ROP tespit edilmeyen grup (n=95)	p değeri
MPV (f/L) (mean±SD)	9.81±1.76	9.55±1.57	0.38
Platelet ( $10^3/\mu\text{L}$ ) (mean±SD)	220.9±118.7	229.1±80.9	0.63
Platelet/MPV oranı (mean±SD)	23.2±13.6	24.7±9.8	0.46

Grupların MPV, platelet sayıları ve platelet/MPV oranları incelendiğinde her üç parametre için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8). Ortalama MPV değerleri, ROP tespit edilen grupta  $9.81\pm 1.76$  f/L iken ROP tespit edilmeyen grupta  $9.55\pm 1.57$  f/L olarak bulundu ( $p=0.38$ ). Ortalama platelet değerleri, ROP tespit edilen grupta  $220.9\pm 118.7$   $10^3/\mu\text{L}$  iken ROP tespit edilmeyen grupta  $229.1\pm 80.9$   $10^3/\mu\text{L}$  olarak bulundu ( $p=0.63$ ). Ortalama Platelet/MPV oranları, ROP tespit edilen grupta  $23.2\pm 13.6$  iken ROP tespit edilmeyen grupta  $24.7\pm 9.8$  olarak bulundu ( $p=0.46$ ).

#### **4.2. ROP tespit edilen hastalarda tedavi gerektiren ve gerektirmeyen gruplara ait sonuçlar**

ROP tespit edilen 49 hasta, tedavi gerektiren ve gerektirmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi gerektiren hasta sayısı 24 iken tedavi gerektirmeyen hasta sayısı 25 idi. Bu grupların gebelik ve doğum sürecine ait özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Gruplara ait veriler incelendiğinde gebelik yaşı açısından tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tedavi gerektiren grupta gebelik yaş ortalaması  $27\pm 3$  hafta iken tedavi gerektirmeyen grupta  $29\pm 2$  haftaydı ( $p=0.024$ ).

**Tablo 9. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP gruplarının gebelik ve doğum sürecine ait özellikleri.**

		Tedavi gerektiren ROP grubu (n=24)	Tedavi gerektirmeyen ROP grubu (n=25)	p değeri
Anne yaşı (mean±SD)		27.45±6.81	30.72±5.31	0.067
Gebelik yaşı (hafta) (mean±SD)		27±3	29±2	0.024
Cinsiyet (n) (%)				
	Kız	13(%54.2)	11(%44)	0.48
	Erkek	11(%45.8)	14(%56)	
Doğum ağırlığı (gram) (mean±SD)		981.7±292.7	1126.0±279.2	0.083
Doğum şekli (n) (%)				
	NSVY	7(%29.2)	2(%8)	0.07
	C/S	17(%70.8)	23(%92)	
GHDA (n) (%)				
	SGA	1(%4.2)	4(%16)	0.35
	AGA	23(%95.8)	21(%84)	
	LGA	0(%0)	0(%0)	
Çoğul gebelik (n) (%)				
	Tekiz	19(%79.2)	19(%76)	0.73
	İkiz	4(%16.7)	6(%24)	
	Üçüz	1(%4.2)	0(%0)	
Tedavi gebeliği (ivf) (n) (%)				
	Var	3(%12.5)	3(%12)	1.0
	Yok	21(%87.5)	22(%88)	
Maternal steroid kullanımı (n) (%)				
	Yok	10(%41.6)	3(%12)	0.058
	1 kez	7(%29.2)	10(%40)	
	2 kez	7(%29.2)	12(%48)	
Korioamnionit (n) (%)				
	Var	1(%4.2)	7(%28)	0.049
	Yok	23(%95.8)	18(%72)	
Preeklampsi/Eklampsi (n) (%)				
	Var	8(%33.3)	5(%20)	0.29
	Yok	16(%66.7)	20(%80)	
Annede Diyabet (n) (%)				
	Var	2(%8.3)	1(%4)	0.61
	Yok	22(%91.7)	24(%96)	

Grupların doğum sonrası sürecine ait özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir:

**Tablo 10. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP gruplarının doğum sonrası sürecine ait özellikleri.**

		Tedavi gerektiren ROP grubu (n=24)	Tedavi gerektirmeyen ROP grubu (n=25)	p değeri
<b>RDS (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	23(%95.8)	21(%84)	0.35
	<b>Yok</b>	1(%4.2)	4(%16)	
<b>Sürfaktan kullanımı (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	18(%75)	16(%64)	0.40
	<b>Yok</b>	6(%25)	9(%36)	
<b>İnvaziv ventilasyon süresi (gün) (median (Q1-Q3))</b>		17 (4-30)	2 (0-7)	0.018
<b>Noninvaziv ventilasyon süresi (gün) (median (Q1-Q3))</b>		11.5 (6-16.5)	5 (3-17)	0.13
<b>Toplam oksijen kullanımı (gün) (median (Q1-Q3))</b>		58.5 (38-83)	30 (13-56)	0.01
<b>İVK (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	6(%25)	4(%16)	0.49
	<b>Yok</b>	15(%75)	21(%84)	
<b>Tedavi gerektiren PDA (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	15(%62.5)	11(%44)	0.19
	<b>Yok</b>	9(%37.5)	14(%56)	
<b>Erken Neonatal Sepsis (n) (%)</b>				
	<b>Yok</b>	7(%29.2)	14(%56)	0.22
	<b>Kültür negatif</b>	10(%41.7)	5(%20)	
	<b>Gram negatif</b>	2(%8.3)	1(%4)	
	<b>Gram pozitif</b>	5(%20.8)	5(%20)	
<b>Geç Neonatal Sepsis (n) (%)</b>				
	<b>Yok</b>	6(%25)	6(%24)	0.79
	<b>Kültür negatif</b>	6(%25)	5(%20)	
	<b>Gram negatif</b>	9(%37.5)	8(%32)	
	<b>Gram pozitif</b>	3(%12.5)	6(%24)	
<b>Eritrosit transfüzyon sayısı (n) (%)</b>				
	<b>0</b>	2(%8.3)	5(%20)	0.057
	<b>1 kez</b>	2(%8.3)	6(%24)	
	<b>2 kez</b>	4(%16.7)	7(%28)	
	<b>&gt;2 kez</b>	16(%66.7)	7(%28)	
<b>NEK (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	2(%8.3)	5(%20)	0.42
	<b>Yok</b>	22(%91.7)	20(%80)	
<b>BPD (n) (%)</b>				
	<b>Var</b>	16(%66.7)	8(%32)	0.015
	<b>Yok</b>	8(%33.3)	17(%68)	
<b>DAYZ (gün) (mean±SD)</b>		15.45±6.93	11.8±4.33	0.031

Gruplara ait veriler incelendiğinde invaziv ventilasyon süresi, toplam oksijen kullanımı, BPD ve doğum ağırlığını yakalama zamanı (DAYZ) açısından tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. İnvaziv ventilasyon süresi ortalaması, tedavi gerektiren ROP grubunda 17 (4-30) gün iken tedavi gerektirmeyen ROP grubunda 2 (0-7) gün olarak bulundu (p=0.018). Toplam oksijen kullanım süresi ortalaması, tedavi gerektiren grupta 58.5 (38-83) gün iken tedavi gerektirmeyen grupta 30 (13-56) gün olarak bulundu (p=0.01). Tedavi gerektiren ROP grubunda 16 (%66.7) hastada BPD görülmüşken 8 (%33.3) hastada görülmedi; tedavi gerektirmeyen grupta 8 (%32) hastada BPD görülmüşken 17 (%68) hastada görülmedi (p=0.015). Tedavi gerektiren grupta DAYZ ortalaması 15.45±6.93 gün iken tedavi gerektirmeyen grupta 11.8±4.33 gündü (p=0.031).

Gruplara ait ROP bulguları Tablo 11’de gösterilmiştir:

**Tablo 11. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen gruplara ait ROP bulguları.**

		Tedavi gerektiren ROP grubu (n=24)	Tedavi gerektirmeyen ROP grubu (n=25)	p değeri
<b>En ileri evre</b>				
	<b>Evre 1</b>	0(%0)	16(%64)	<0.0001
	<b>Evre 2</b>	13(%54.2)	9(%36)	
	<b>Evre 3</b>	11(%45.8)	0(%0)	
<b>En ileri zon</b>				
	<b>Zon 1</b>	2(%8.3)	3(%12)	0.17
	<b>Zon 2</b>	20(%83.3)	15(%60)	
	<b>Zon 3</b>	2(%8.3)	7(%28)	
<b>Plus varlığı</b>				
	<b>Var</b>	23(%95.8)	1(%4)	<0.001
	<b>Yok</b>	1(%4.2)	24(%96)	
<b>İlk ROP tespit yaşı (gün) (mean±SD)</b>		44.21±10.85	43.80±15.47	0.92

Gruplara ait veriler incelendiğinde en ileri evre ve plus varlığı açısından tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tedavi gerektiren grupta evre 1 olan hasta bulunmazken 13 (%54.2) hastada evre 2 ve 11

(%45.8) hastada evre 3 ROP tespit edildi; tedavi gerektirmeyen grupta evre 3 olan hasta bulunmazken 16 (%64) hastada evre 1 ve 9 (%36) hastada evre 2 ROP tespit edildi ( $p<0.0001$ ). Tedavi gerektiren grupta 23 (%95.8) hastada plus mevcutken 1 (%4.2) hastada tespit edilmedi; tedavi gerektirmeyen grupta 1 (%4) hastada plus mevcutken ve 24 (%96) hastada tespit edilmedi ( $p<0.001$ ).

**Tablo 12. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen gruplara ait MPV, platelet değerleri ve platelet/MPV oranları.**

	Tedavi gerektiren ROP grubu (n=24)	Tedavi gerektirmeyen ROP grubu (n=25)	p değeri
MPV (f/L) (mean±SD)	9.54±1.73	10.06±1.79	0.301
Platelet ( $10^3/\mu\text{L}$ ) (mean±SD)	208.6±117.8	232.8±120.7	0.48
Platelet/MPV oranı (mean±SD)	22.78±14.9	23.74±12.5	0.81

Grupların MPV, platelet sayıları ve platelet/MPV oranları incelendiğinde her üç parametre için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12). Ortalama MPV değerleri, tedavi gerektiren ROP grubunda  $9.54\pm 1.73$  f/L iken tedavi gerektirmeyen grupta  $10.06\pm 1.79$  f/L olarak bulundu ( $p=0.301$ ). Ortalama platelet değerleri, tedavi gerektiren ROP grubunda  $208.6\pm 117.8$   $10^3/\mu\text{L}$  iken tedavi gerektirmeyen grupta  $232.8\pm 120.7$   $10^3/\mu\text{L}$  olarak bulundu ( $p=0.48$ ). Ortalama Platelet/MPV oranları, tedavi gerektiren ROP grubunda  $22.78\pm 14.9$  iken tedavi gerektirmeyen grupta  $23.74\pm 12.5$  olarak bulundu ( $p=0.81$ ).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamıza Ocak 2016- Mayıs 2017 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde ROP riski taşıdıkları için Göz Hastalıkları Retina Bölümü tarafından tarama ve takipleri yapılan 144 olguyu aldık. Bunlardan 49 hastada (%34) ROP, 25 hastada (% 16.6) tedavi gerektiren ROP saptandı.

Prematüre retinopatisi sıklığını etkileyebilecek faktörler araştırıldığında anne yaşının etkisi ile ilgili çok az sayıda çalışmaya ulaştık. Bunlardan birinde (Sarıkabadayı ve ark 2011) ağır ROP olan hastaların ortalama anne yaşı 29, hafif ROP tespit edilenlerin 28 ve ROP tespit edilmeyenlerin ise 27 olarak bulunmuş ve bu gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Benzer olarak biz de çalışmamızda ROP tespit edilen hastaların ortalama anne yaşını 29.1, ROP tespit edilmeyenlerin ortalama anne yaşını 28.5 olarak tespit ettik ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Ülkemizde son yıllarda yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak, gebelik yaşı (GY) ve doğum ağırlığı (DA) çok daha küçük prematüre bebeklerin yaşama şanslarının artması sonucu, görme sorunlarına ve körlüğe neden olabilen ROP'un daha sık bir sorun olarak karşımıza çıktığı görülmektedir.

Ülkemizde ve dünyada bu konu ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada 32 gebelik haftası ve altındaki 11803 vakada ROP sıklığı %35.6, ileri evre ROP sıklığı %6,5 olarak bulunmuştur. Gültan ve ark. (1996) gebelik yaşı <36 hafta olan 205 bebekle yaptıkları çalışmada ROP sıklığını %10, Acunaş ve ark. (1999) gebelik yaşı <36 hafta olan 81 olguluk çalışmalarında %14.8, Ziyhan ve ark. (2000) gebelik yaşı <36 hafta olan 380 olguluk çalışmalarında %35.3, Kavuncuoğlu ve ark. (2005) gebelik yaşı <32 hafta olan 1379 olgu ile yaptıkları çalışmada %23, Özcan ve ark. (2006) doğum ağırlığı <3500 gr ve gebelik yaşı <37 hafta olan 465 olgu ile yaptıkları çalışmada %30.3, Mutlu ve ark. (2008) gebelik yaşı <34 hafta olan 318 olgu ile yaptıkları çalışmada %37.1, Sarıkabadayı ve ark. (2011) gebelik yaşı <34 hafta olan 700 olguluk çalışmalarında ROP sıklığını %32,7 olarak bildirmişlerdir. Özbek ve ark. (2011)'nin yaptıkları çalışmada retinopati saptanan hastaların gebelik yaş ortalaması 30 hafta, retinopati saptanmayanların ise 32.1 hafta olarak bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda ROP tespit edilen hastaların gebelik yaş ortalamasını

28±2 hafta, ROP tespit edilmeyenlerin 31±2 hafta olarak saptadık ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bir diğer yönden baktığımızda retinopati muayenesi yaptırdığımız hastalarımızın tamamı 36 haftadan küçüktü. Retinopati muayenesi yapılan bu hastalarda ROP sıklığını %34 olarak tespit ettik. Bizim sonuçlarımız da diğer ulusal çalışmaların sonuçları ile benzerdir ve yapılan çalışmalar bebeklerin gebelik yaşı ile ROP arasında ters bir orantı olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde gebelik yaşı ile ROP sıklığını karşılaştıran çalışma sonuçlarını Tablo 13'te özetledik.

**Tablo 13. Ülkemizde gebelik yaşı ile ROP sıklığını karşılaştıran çalışma sonuçları**

Çalışma	Vaka sayısı	Gebelik haftası (hafta)	ROP sıklığı
Türk Neonatoloji derneği (2004)	11803	≤32	%35.6
Gültan ve ark (1996)	205	<36	%10
Acunaş ve ark (1999)	81	<36	%14.8
Ziylan ve ark (2000)	380	<36	%35.3
Kavuncuoğlu ve ark (2005)	1379	<32	%23
Özcan ve ark (2006)	465	<37	%30.3
Mutlu ve ark (2008)	318	<34	%37.1
Sarıkabadayı ve ark (2011)	700	<34	%32.7
Çalışmamız	144	<36	%34

Cinsiyetin retinopati üzerine etkisini araştıran çalışmalara da literatürde yer verilmiştir. Yapılan bir çalışmada (Sarıkabadayı ve ark 2011) erkek ve kız vaka sayıları sırasıyla, ROP tespit edilmeyen grupta 94 ve 78, hafif ROP tespit edilen grupta 87 ve 90, ileri ROP tespit edilen grupta 16 ve 6 olarak bulunmuştur. Bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da ROP tespit edilen ve edilmeyen gruplar arasında cinsiyet açısından herhangi bir fark saptanmadı.

ROP için bilinen en önemli risk faktörlerinden birisi de düşük doğum ağırlığıdır. Yurtdışında yapılan çalışmalara baktığımızda Palmer ve ark. (1991) ABD'de doğum ağırlığı <1251 gram olan 4099 olgu ile yaptıkları çalışmada ROP sıklığını %65.8, Clark ve ark. (1992) İngiltere'de doğum haftası <32 doğum ağırlığı <1500 gr olan 204 olguluk

çalışmalarında %51, Charan ve ark. (1995) Hindistan’da doğum ağırlığı <1700 gr 225 vaka ile yaptıkları çalışmada %47.2, Schalif-Delfos ve Cats (1997) Hollanda’da doğum ağırlığı <1500 gr olan 581 vaka ile yaptıkları çalışmada %27.4, Mathew ve ark. (2002) İngiltere’de doğum ağırlığı <1251 gr olan 205 vakalık çalışmalarında %31.2, Phan ve ark. (2003) Vietnam’da doğum ağırlığı <2000 gr olan 225 olguluk çalışmada %45.8, Fledelius ve Kjer (2004) Danimarka’da doğum ağırlığı <1500 gr olan 591 olgu ile yaptıkları çalışmada %31, Fortes Filho ve ark. (2007) Brezilya’da doğum ağırlığı <1500 gr ve gebelik yaşı <32 hafta olan 300 olguluk çalışmada ROP sıklığını %24.7 bildirmişlerdir. Doğum ağırlığı ile ROP sıklığını karşılaştıran uluslararası çalışma sonuçlarını Tablo 14’te özetledik.

**Tablo 14. Yurtdışında doğum ağırlığı ile ROP sıklığını karşılaştıran çalışma sonuçları**

Çalışma	Ülke	Vaka sayısı	Doğum ağırlığı (gram)	ROP sıklığı
Palmer ve ark (1991)	Amerika	4099	<1251	%65.8
Clark ve ark (1992)	İngiltere	204	<1500	%51
Charan ve ar (1995)	Hindistan	225	<1700	%47.2
Schalif-Delfos ve Cats (1997)	Hollanda	581	<1500	%27.4
Mathew ve ark (2002)	İngiltere	205	<1251	%31.2
Phan ve ark (2003)	Vietnam	225	<2000	%45.8
Fledeus ve Kjer (2004)	Danimarka	591	<1500	%31
ETROP Grubu (2005)	Amerika	6998	<1251	%65.8
Fortes Filho ve ark (2007)	Brezilya	300	<1500	24.7

Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda; Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %8.2 olarak bulunmuştur (Koç 2016). Sarıkabadayı ve ark. (2011) yapmış oldukları çalışmada ROP tespit edilen hastaların doğum ağırlıklarını ortalama 1161 gram, ileri ROP olanların ise ortalama 962 gram olarak bulmuşlar; düşük doğum ağırlığının ROP için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişler ve doğum ağırlığındaki her 100 gram artışın ROP riskini %30 azalttığını bildirmişlerdir. Kavuncuoğlu ve ark. (2005) 1379 hastada yaptıkları ROP taraması sonucunda 1000 gr’ın altında doğan bebeklerde ROP sıklığını %50, 1000-1500 gr arasında doğan bebeklerde

%25, 1500-2499 gr arasında doğan bebeklerde ise %10 olarak bildirmişlerdir. Ziylan ve ark (2000) ise 2000 gram altında doğan ve risk faktörleri taşıyan 380 bebeği ROP açısından değerlendirerek %35.3 bebekte çeşitli evrelerde ROP saptamışlardır. ROP sıklığını doğum ağırlığı 1000 gr altında olan bebeklerde %63.6, 1001-1250 gr arası olan bebeklerde %60.2 ve 1251-1500 gr arası olan bebeklerde ise %28.9 olarak tespit etmişlerdir. Aynı yazar 2002 yılında 1500 gr üstünde doğan prematürelere yaptıkları çalışma da ise, gebelik yaşları 28-37 hafta arasında değişen 240 bebekten 46'sında (%19) ROP tespit etmiştir. Gültan ve ark.(1996) 205 hastada yaptıkları ROP taraması sonucunda 1000 gr altında doğan bebeklerde ROP gelişim riskini %44.5, 1000-1500 gr arasında doğan bebeklerde %18.6, 1500-2000 gr arasında doğan bebeklerde %6.4 olarak bildirmişlerdir. Altan ve ark. (2008)'nın çalışmasında tedavi gerektiren ROP olgularında ortalama doğum ağırlığı 1092 gram, tedavi gerektirmeyen olgularda ise 1280 gram olarak bulunmuştur. Özbek ve ark. (2011)'nin yaptıkları çalışmada retinopati saptanan hastaların doğum ağırlığı ortalaması 1286.6 gr, retinopati saptanmayanların ise 1564.2 gr olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ROP tespit edilen hastaların ortalama doğum ağırlıkları 1055.3 gr idi. ROP tespit edilmeyenlerin ortalama doğum ağırlıkları ise 1436.9 gr idi ve her iki grup arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumluydu.

Doğum şekli ile ROP arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara bakıldığında Mitsiakos ve Papageorgiou (2016)'un yaptıkları çalışmada; 26-27 haftalar arası doğan 290 bebekten ROP tespit edilenlerin %70.1'i C/S ile doğmuştu, ROP tespit edilmeyenlerin ise sadece %54.5'i C/S ile doğmuştu. Aynı çalışmada 28-29 hafta arası doğan 444 bebeğin ise ROP tespit edilenlerin %88.8'i C/S ile doğmuştu, ROP tespit edilmeyenlerde ise C/S oranını sadece %61 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise her iki grup arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı ile ROP arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından ele alınmıştır. Mitsiakos ve Papageorgiou (2016)'un yaptıkları çalışmada tüm preterm hasta gruplarında ROP tespit edilen gruplardaki SGA oranını daha yüksek bulmuşlardır. Bardin ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada 2 tane AGA bebeğe karşın 20 tane SGA gebekte evre 3 ve üzeri ROP tespit etmişler ve ROP sıklığını ve şiddetini SGA bebeklerde daha fazla bulmuşlardır. Bu iki çalışmaya tezat olarak bizim çalışmamızda

ROP tespit edilen grubun %10.2'si SGA, %89.8'i AGA idi ve LGA hasta yoktu, ROP tespit edilmeyen grubun %14.7'si SGA, %83.2'si AGA ve %2.1'i LGA idi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak ROP tespit edilen grupta SGA oranının düşük olmasının muhtemel sebebinin SGA hasta sayımızın AGA hastalara oranla belirgin düşük olmasına bağladık.

Çoğul gebeliğin retinopati üzerindeki etkisine baktığımızda Sarıkabadayı ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada ROP olmayan hastalarda çoğul gebelik oranını %45.3 saptamışken, hafif ROP olanlarda %37.3 ve ciddi ROP olanlarda %22.3 olarak saptamışlar ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda ROP tespit edilen hasta grubunda %77.6 tekiz, %20.4 ikiz ve %2 oranında üçüz gebelik hikayesi varken ROP tespit edilmeyen hasta grubunda %78.9 tekiz, %17.9 ikiz ve %3.2 oranında üçüz gebelik vardı ve sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olma oranında son yıllardaki artışla birlikte bununla ilgili veriler de literatürde daha çok yayınlanmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri ile ROP arasındaki ilişki de daha sıklıkla araştırılmaktadır. Sarıkabadayı ve ark. (2011)'nin yaptıkları çalışmada ROP olmayan grupta yardımcı üreme tekniği ile doğan bebek oranı %26.2 iken, hafif ROP olanlarda %27.1 ve ciddi ROP olanlarda %18.2 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde biz de çalışmamızda yardımcı üreme tekniği ile doğum öyküsü oranını ROP tespit edilmeyen grupta %13.7, ROP tespit edilen grupta %12.2 olarak bulduk ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Antenatal steroid kullanımı retinopatiden koruyucu bir faktör olarak kabul edilmekte ve literatürde bu konuyla ilgili pek çok çalışma yer almaktadır. Yalaz ve ark. (2003)'nin yaptıkları çalışmada DA<1500 gr olan 115 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ROP gelişen 4 hastada antenatal steroid kullanım sayısı 2 (%50) bulunmuşken, ROP gelişmeyen 111 hastanın ise 88 (%79.2) olarak bulunmuştur ( $p>0,05$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çalışmada ROP tespit edilen hasta sayısı çok az olduğu için istatistiksel olarak sonucun farksız çıktığı yorumlanmıştır. Aynı şekilde Sarıkabadayı ve ark. (2011)'nin çalışmasında antenatal steroid sayısı, ağır ROP olan hastalarda 10 (%45.5), hafif ROP tespit edilenlerde 80 (%45.2) ve ROP tespit edilmeyenlerde 103 (%59.9) olarak bulunmuş ve bu gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.019$ ).

Antenatal steroidin bir miktar koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise ROP gelişen grupta antenatal steroid kullanılmayan 13 (%26.5), bir kez kullanılan 17 (34.7) ve iki kez kullanılan 19 (%38.8) hasta varken, ROP gelişmeyen grupta antenatal steroid kullanılmayan 24 (%25.3), bir kez kullanılan 23 (24.2) ve iki kez kullanılan 48 (%50.5) hasta vardı. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonucun literatür ile çelişmesini hasta sayımızın azlığına bağladık.

Koryoamnionit ile ROP arasındaki ilişkiye baktığımızda Woo ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada klinik koryoamnionitin ROP oluşumu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ancak biz çalışmamızda koryoamniyonit sayısını ROP tespit edilen grupta 8 (%16.3), ROP tespit edilmeyen grupta 12 (%12.6) olarak bulduk ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Preeklampsi ve eklampsinin retinopati üzerine etkisine bakıldığında, Altan ve ark. (2008)'nin yaptıkları çalışmada preeklampsi ROP açısından rölatif olarak yüksek riskli bulunmuştur. Biz çalışmamızda ROP tespit edilen grupta 13 (%26.5), ROP tespit edilmeyen grupta 38 (%40) hastada preeklampsi/eklampsi tespit ettik ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Annede diyabet öyküsü ile ROP arasındaki ilişkiye baktığımızda Tunay ve ark. (2016)'nin yaptıkları 336 olguluk çalışmada ROP gelişen hastalarda annede diyabet öyküsü ROP gelişmeyen hasta grubuna oranla belirgin yüksek bulundu ( $p=0.001$ ). Ancak biz çalışmamızda annede diyabet ile ROP arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ( $p=0.78$ ).

ROP için bir diğer risk faktörü de RDS'dir. Literatürde daha önce birçok çalışmada ROP ile RDS arasındaki ilişki araştırılmıştır. Acunaş ve ark. (1999) RDS'nin ROP gelişimini 7 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Sarıkabadayı ve ark. (2011)'nin çalışmasında ağır ROP olan hastaların %59.1'inde , hafif ROP tespit edilenlerin %42.9'unda ve ROP tespit edilmeyenlerin %27.3'ünde RDS saptanmıştır ve bu gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Kulaçoğlu ve ark. (2005)'nin çalışmasında ROP olanlarda RDS'nin daha çok görüldüğü bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Özbek ve ark. (2011)'nin çalışmasında retinopati gelişen pretermelerde RDS oranı %33.8 iken retinopati gelişmeyenlerde %10.5 olarak bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). Birçok çalışmada olduğu gibi biz de çalışmamızda ROP tespit edilen grupta %89.8 oranında, ROP tespit edilmeyen grupta ise %72.6 oranında RDS tespit ettik ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ( $p=0.018$ ).

RDS'ye paralel olarak sürfaktan kullanımı da retinopati ile ilişkilendirilmiştir. Termote ve ark. (1994)'nin çalışmasında sürfaktan kullananlarda ROP gelişme riskinin arttığı ancak daha şiddetli ROP formlarıyla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Başka bir çalışmada (Hussain ve ark 1999) ROP gelişen bebeklerde sürfaktan kullanımı %72 oranında, ROP gelişmeyenlerde ise %45 oranında bulunmuş ve sürfaktanın ROP insidansını ve şiddetini belirgin bir şekilde azalttığı saptanmıştır. Biz çalışmamızda ROP gelişen grupta sürfaktan kullanım oranını %69.4 bulmuşken, ROP gelişmeyen grupta ise %48.4 bulduk ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı.

Doğum sonrası bebeğe verilen oksijen ROP patogenezinde en çok sorumlu tutulan nedenler arasındadır (Chen ve Smith 2007). Flynn ve ark. (1987) transkutan oksijen monitörizasyonu yapılan ve kontrollü seviyede oksijen verilen bebek grubu ile oksijen monitörizasyonu yapılmadan oksijen tedavisi uygulanan bebek grubunda aynı oranda ROP geliştiğini bildirmiş ve oksijen tedavisinin ROP insidansından çok şiddetini etkilediğini söylemiştir. Daha sonra oksijen tedavisinin ROP üzerine olan etkisini belirleyebilmek amacı ile birçok çalışma yapılmış ve bunların çoğunda yüksek düzeyde oksijen tedavisinin ROP insidansı ve şiddetini artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca ROP gelişmesi için oksijen desteği de şart değildir. Lucey ve Dangman (1984) hiçbir zaman oksijen tedavisi almamış fakat ROP gelişmiş 95 bebek bildirmişlerdir. Ülkemizde Satar ve ark. (1998) yapmış oldukları çalışmada oksijen uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında ROP gelişim oranı aynı iken oksijen uygulanma süresi dikkate alındığında süre arttıkça ROP gelişme riskinin arttığını saptamışlardır. Kavuncuoğlu ve ark. (2002) çalışmalarında süre dikkate alınmaksızın yardımcı mekanik ventilasyon süresinin ROP gelişimine olumsuz katkı sağladığını bildirmişlerdir. Yalaz ve ark. (2003) çalışmalarında ROP gelişen hastalarda BPD'ye paralel olarak uzamış oksijen ve ventilasyon tedavisini de anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Kulaçoğlu ve ark. (2005) çalışmalarında sürekli hava yolu basıncı ile oksijen kullanımının ROP gelişimini artırdığını bildirmişlerdir. Özcan ve ark. (2006) çalışmalarında oksijen destek tedavisine göre uzun süre oksijen almanın yaklaşık 4 kat daha fazla ROP gelişimini etkilediğini saptamışlardır. Sarıkabadayı ve ark. (2011) çalışmalarında mekanik ventilasyon ve oksijen desteğinin toplam süresini ağır ROP olanlarda yüksek bulmuşlar ve mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda ROP sıklığının artmasının nedenini yüksek oksijen basıncına uzun süre maruz kalmaya bağlamışlardır. Özbek ve ark. (2011) çalışmalarında oksijen tedavisi verilme süresini retinopatili olgularda anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ancak oksijen almayan bebeklerde de

ROP görüldüğünden oksijenin tek başına etkili bir faktör olmadığını savunmuşlardır. Aynı şekilde Mitsiakos ve Papageorgiou (2016)'un yaptıkları çalışmada uzamış mekanik ventilasyon süresinin farklı gebelik yaş gruplarında ROP için bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır. Biz de çalışmamızda ROP tespit edilen grupta invaziv/noninvaziv ventilasyon süresi ve toplam oksijen kullanımını anlamlı olarak yüksek bulduk. Sonuçlarımız mekanik ventilasyonun ve oksijen toksisitesinin ROP etyopatogenezinde önemli bir etken olduğunu birkez daha ortaya koymuştur.

İntraventriküler kanama (İVK) ROP'un risk faktörleri arasındadır (Bas ve ark 2015) ancak literatürdeki her çalışma bu yönde sonuçlanmamıştır. Altan ve ark. (2008) çalışmalarında İVK ile ROP sıklığı karşılaştırılmış ve anlamlı fark görülmemiştir. Yine Sarıkabadayı ve ark. (2011) İVK'yı ağır ROP risk artışı ile ilişkilendirmemişlerdir. Özbek ve ark. (2011), Mitsiakos ve Papageorgiou (2016)'nın çalışmalarında İVK ile retinopati arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Ancak biz çalışmamızda ROP gelişen hastalarda İVK sıklığını, ROP gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk ( $p=0.02$ ). İVK'lı olguların genel durumu kötü ve daha immatür bebekler olduğu düşünüldüğünde diğer olası risk faktörlerine daha çok maruz kaldığını ve bu olgularda daha sık ROP geliştiğini düşünmekteyiz.

ROP'a neden olan bir diğer faktör de PDA'dır. Sarıkabadayı ve ark. (2011) hemodinamik olarak anlamlı PDA varlığının ciddi ROP riskini 5.51 kat arttırdığını göstermişlerdir. Ilıkkın ve ark. (2000), Özbek ve ark. (2011) ise PDA ile retinopati arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Mitsiakos ve Papageorgiou (2016)'nin çalışmalarında tedavi gerektiren PDA'lı hastalarda ROP'un daha sık geliştiği gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda, ROP gelişen hastalarda tedavi gerektiren PDA sıklığını, ROP gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulduk ( $p=0.006$ ). Hemodinamik bozulmanın ROP üzerine olumsuz etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

Retinopati nedenlerinden erken ve geç neonatal sepsis, değerlendirmeye aldığımız bir diğer faktördü. Mittal ve ark. (1998) tarafından sistemik enfeksiyonun, retinada yeni gelişen damarlarda hasara ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak şiddetli ROP gelişimine ve anjiogenik maddelerin salınımına (VEGF gibi) neden olabileceğini ileri sürülmüştür. Satar ve ark. (1998) yapmış oldukları çalışmalarında sepsis ve ROP arasında

istatistiksel yönden önemli derecede ilişki olduğunu saptamışlardır. Bu durum septik hastaların çoğunlukla düşük doğum ağırlığına sahip olan, daha fazla oksijen tedavisine ihtiyaç gösteren ve genel durumları kötü olgular olması ile açıklanabilir. Acunaş ve ark. (1999) ise yapmış oldukları çalışmada sepsis ve ROP arasında ilişki saptamamışlardır. Hindistanda yapılan bir çalışmada (Krishna et al 2006) sepsisin ROP insidansını etkilemediği görülmüştür. Sarıkabadayı ve ark. (2011) kanıtlanmış sepsis oranını ağır ROP grubunda %77.3, hafif ROP grubunda %36.7 ve ROP olmayan grupta ise %17.4 olarak bulmuşlardır ( $p<0.001$ ). Bununla birlikte sepsisin şiddetli ROP gelişimini bağımsız olarak etkilediğini saptamışlardır. Bharwani ve Dhanireddy (2008) yaptıkları çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sistemik mantar enfeksiyonlarının ROP'un bütün evreleriyle ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Yalaz ve ark. (2003) sepsis varlığının istatistiksel olarak ROP gelişmesine eşlik ettiğini göstermişlerdir. Mitsiakos ve Papageorgiou (2016) farklı gebelik yaş gruplarında sepsisin ROP için bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır. Biz çalışmamızda hem erken ve geç sepsisin hem de kültür negatif ve pozitif sepsisin ROP sıklığını arttırdığını tespit ettik.

Retinopati ile ilişkisi gösterilen bir diğer etken eritrosit transfüzyonudur. Prematüre bebeklere erişkin hemoglobini içeren eritrosit transfüzyonu uygulanması sonucunda, erişkin hemoglobinine zaten gevşek olarak bağlanmış olan oksijen kolayca serbestleşecek ve yeni şekillenmeye başlayan kapillerlere daha fazla zarar verecektir. Transfüzyon sonrası gelişen hiperoksinin dokulardaki serbest oksijen konsantrasyonunu arttırarak ve refleks vazokonstrüksiyona yol açarak ROP gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (Blair ve ark 2001, Dutta ve ark 2004). Ayrıca donör kanındaki eritrositler kısa ömürlüdür. Eritrositler dolaşımdan çekildiklerinde içerdikleri demir vücutta birikir ve ROP gelişiminde rol oynar. Serbest demirden korunma transferrin ile sağlanır, fakat prematürelere bu proteinin düzeyi çok düşüktür. Inder ve ark. (1997) tarafından yapılan bir çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde ilk yedi günde fazla eritrosit transfüzyonunun bağımsız olarak ROP riskini arttırdığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada serum demirinin, hidrojen peroksit ve süperoksit gibi düşük reaktiviteye sahip radikalleri yüksek reaktiviteye sahip hidroksil radikaline çevirerek lipid peroksidasyonunu tetikleyen güçlü bir oksidatif hasar etkeni olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Hesse ve ark. (1997) ile Dani ve ark. (2001) yaptıkları çalışmalarda eritrosit transfüzyonunun ROP gelişimini

arttırdığını gözlemişlerdir. Englert ve ark. (2001) tarafından eritrosit transfüzyonu sayısının prematüre bebeklerde ileri evre ROP gelişiminde bir etken olduğu bildirilmişlerdir. Ancak sık transfüzyonun ROP gelişmesi üzerine etkisi olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Brooks ve ark 2000). Altan ve ark. (2008) da eritrosit transfüzyonu ile ROP arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Kulaçoğlu ve ark. (2005), Özbek ve ark. (2011) kan transfüzyonunun retinopati gelişiminde etken olduğunu tespit etmişlerdir. Çetinkaya ve ark. (2008) çalışmalarında transfüzyon sayısı ve ROP arasında ilişki olduğunu ve daha fazla sayıda transfüzyon uygulanan grupta ROP oranının istatistiksel olarak arttığını göstermişlerdir. Sarıkabadayı ve ark. (2011) çalışmalarında ROP olmayan ve hafif ROP olan hasta grubunda total kan transfüzyon volümünü, ağır ROP olan hasta grubuna oranla daha az saptamışlar, bununla birlikte kan transfüzyonunu ağır ROP için bağımsız risk faktörü olarak saptamamışlardır. Biz çalışmamızda hastalarımıza eritrosit transfüzyonu yapılmayan, bir, iki ve  $\geq 3$  eritrosit transfüzyonu yapılanlara ayrı ayrı baktığımızda; ROP gelişen hastaların tüm gruplarında eritrosit transfüzyon sayısını, ROP gelişmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk ( $p < 0.0001$ ). Sonuçlarımız, eritrosit transfüzyonunun retinopati gelişiminde bir etken olduğunu destekler nitelikteydi. Ayrıca sık transfüzyon gereken bebeklerin daha immatür ve daha sorunlu bir yenidoğan dönemi geçirdiklerini de akılda tutmak gerekir.

ROP'a yatkınlık yaratan nedenlerden biri olarak görülen NEK'in retinopati üzerine etkisini araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. Sarıkabadayı ve ark. (2011) çalışmalarında şiddetli ROP tespit edilen hastalarda NEK gelişiminin arttığını göstermişlerdir. Mitsiakos ve Papageorgiou (2016)'nin çalışmalarında NEK'in bağımsız olarak ROP gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda ROP gelişen hastalarda NEK'in istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğunu tespit ettik. NEK patogenezinde rol oynayan hipoksi ve hemodinamik dengesizliğin aynı zamanda retinopati patogenezinde de suçlandığını ve bundan dolayı ROP sıklığının arttığını düşünmekteyiz.

Prematüre sorunlarından biri olan BPD ile ROP arasındaki ilişki 90'lı yıllardan beri araştırılmaktadır. Holmstrom ve ark. (1998) BPD'nin ROP gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu bildirmişlerdir. Shah ve ark. (2005) aynı şekilde yaptıkları çalışmada BPD olan bebeklerde daha ileri evre ROP geliştiğini bildirmişlerdir. Yalaz ve

ark. (2003) BPD varlığını ROP gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır. Çetinkaya ve ark. (2008) yapmış oldukları çalışmada BPD ile ROP ilişkisini gösterememişlerdir. Vasileios ve ark. (2011)'nin düşük doğum haftalı bebeklerin kronik akciğer hastalığı ve sinerjistik risk faktörlerini araştırdığı çalışmalarında, BPD'nin ROP gelişimini 10.2 kat arttırdığını saptamışlardır. Kavurt ve ark. (2012)'nin yaptığı çalışmada tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP hastaları karşılaştırılmış ve tedavi gerektiren grupta BPD varlığının arttığını tespit etmişlerdir. Biz çalışmamızda ROP gelişen grupta BDP sıklığını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulduk. Aynı zamanda tedavi gerektiren ROP grubundaki BPD sıklığını da tedavi gerektirmeyen ROP grubuna oranla daha yüksek olarak tespit ettik. BPD gelişen hastalarda ROP sıklığının artmasını, bu olguların daha uzun süre oksijene maruz kalmalarına ve uzun süreli hospitalizasyon gerektiren komplike hastalar olmalarına bağladık.

Uygun postnatal kilo alımının sağlanması, ROP gelişimini önleyen faktörler arasındadır. Ağırlık artışının ROP ile ilişkili olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur. Bunlardan David ve ark. (2000)'nin 111 yenidoğanla yapmış oldukları, postnatal altıncı haftada tartı alımı ve ROP sıklığını araştırdıkları çalışmalarında postnatal altıncı haftada tartı alımı az olan olgularda ROP sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Fortes-Filho ve ark. (2009) yapmış oldukları çalışmalarında ROP gelişen ve gelişmeyen bebeklerin postnatal altıncı haftada almış oldukları tartılar arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Aydemir ve ark. (2011)'nin çok düşük doğum ağırlıklı olgularda gestasyonel yaşın ve düşük tartı alımının ciddi ROP ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında postnatal dördüncü haftada düşük tartı alımının ROP sıklığını artırdığını gözlemişlerdir. Literatürde doğum ağırlığını yakalama zamanı ile ROP gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulamamaktayız. Biz çalışmamızda ROP gelişen hastalarda doğum ağırlığı yakalama zamanını ortalama 13.59 gün bulmuşken, ROP gelişmeyen hastalarda ortalama 11.8 gün olarak bulduk. Doğum ağırlığı yakalama zamanı ile ROP gelişimi arasında doğru orantılı bir ilişki tespit ettik.

Vasküler hastalıkların etyolojisinde trombositlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Özellikle tıkaçıcı vasküler hastalıklarda MPV değerlerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Çil ve ark 2012, Arikanoglu ve ark 2013). Literatürde birçok hastalık ile MPV arasındaki ilişki irdelenmiştir. MPV ile ROP arasındaki ilişki de son zamanlarda gündeme gelmiştir. Çekmez ve ark. (2013)'nin

yaptıkları bir çalışmada gebelik haftası <34 ve doğum ağırlığı <1500 gr olan 272 hastanın kordon kanında MPV bakılmış ve yaşamlarının ilk üç gününde bu parametre tekrarlanmış, ROP gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında her iki MPV değerinde de anlamlı fark saptanmamıştır. Bir başka çalışmada (Tao ve ark 2015) lazer yapılan ROP hastaları vaka grubunu oluştururken ROP gelişmeyenler ve evre 1 ROP olanlar kontrol grubuna alınmış ve hastaların en güncel platelet ve MPV değerleri kaydedilmiştir. Çünkü lazer tedavisi öncesinde alınan trombosit parametrelerinin ve aktivitelerinin ROP oluşumu ve gelişimini en iyi yansıtacağı hipotezi ileri sürülmüştür. Lazer gerektiren ROP grubundaki MPV değerleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmış, ancak platelet ve MPV/platelet oranı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca MPV değeri arttıkça ROP riskinde 1.94 kat artış olduğu görülmüştür. Trombosit büyüklüğünün en yaygın ölçüsü olarak kullanılan MPV'nin trombosit reaktivitesinin potansiyel bir işareti olduğu sonucuna varılmıştır. Biz çalışmamızda ROP gelişen ve gelişmeyen gruplarda yaşamın birinci gününde bakılan tam kanda MPV ve platelet sayımını ve platelet/MPV oranlarını değerlendirdik ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Aynı zamanda tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP grupları arasında da bu parametreleri kıyasladık ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Çalışmamızın MPV ile retinopati arasındaki ilişkiyi göstermede olan yetersizliğini, hasta sayımızdaki azlığa bağlamakla beraber bu parametreleri sadece yaşamın ilk gününde alınan kan tetkiklerinde değil de aralıklı olarak bakılan kan sayımlarındaki sonuçlarla birlikte değerlendirmemizin MPV'nin retinopati varlığı ve şiddeti ile bağlantısını anlamada bize daha çok yardımcı olacağı kanaatine vardık.

ROP gelişen hastalarda tedavi gerektiren ve gerektirmeyen gruplar arasında retinopati ile ilişkilendirilen parametreleri araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. Kavurt ve ark. (2012)'nin yaptıkları çalışmada lazer uygulanan ve uygulanmayan ROP'lu hastalar karşılaştırılmış; düşük doğum haftası, düşük doğum ağırlığı, oksijen tedavisi, nasal CPAP uygulaması, BPD varlığı, eritrosit transfüzyon uygulaması, intraventriküler kanama ve apne varlığının lazer fotokoagülasyon uygulanmasında etkili risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Zengin ve ark. (2014)'nin yaptıkları çalışmada lazer uygulanan ROP'lu hastalarda gebelik haftası, doğum ağırlığı, yatış süresi, RDS, sürfaktan kullanımı, invaziv ve noninvaziv ventilasyon gereksinimi, PDA, NEK, İVK, sepsis ve apne varlığı lazer

uygulanmayan ROP'lu gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Biz çalışmamızda tedavi gerektiren ROP grubunda gebelik haftası, invaziv ventilasyon ve toplam oksijen kullanım süresi, BPD ve doğum ağırlığı yakalama zamanı tedavi gerektirmeyen gruba oranla yüksek bulduk ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar arasında en ileri evre, en ileri zon, plus varlığı ve ROP tespit edilen ilk yaş (gün olarak) parametrelerini kıyasladık ve tedavi gerektiren ROP grubunda en ileri evre ve plus varlığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yükseklik tespit ettik. Çalışmamızda aldığımız bu sonuçlar, evre ve plus varlığının tedavi kararında önemli parametreler olduğunu destekledi.

Sonuç olarak literatürde MPV ile ROP arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz çalışmamızın sonucunda MPV'nin ROP tanısında ve retinopati şiddetini ölçmede kullanılabilir bir belirteç olmadığını söyleyebiliriz. Vasküler hastalıkların etyolojisinde rolü olduğu bilinen trombositlerin aktivitesini göstermede kullanılan MPV ile retinopati varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkinin daha net anlaşılabilmesi için daha çok sayıda ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyacımız olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca yenidoğan ünitelerindeki prematüre bebeklerin retinopati açısından taranması ve riskli bebeklerin sınırlı sayıdaki tedavi merkezlerine erken yönlendirilmesinin prematürüğe bağlı körlüğün önlenmesinde büyük önem taşıyacağı düşüncesindeyiz.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamıza ROP muayenesi yapılmış 144 hastayı dahil ettik. Bunlardan 49'u ROP tanısı aldı. ROP tanısı alanların 25 tanesi ROP nedeni ile tedavi olan hastalardı. Sonuçlarımız şöyleydi:

1. Anne yaşı ile ROP arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

2. Gebelik yaşı ile ROP arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, ROP tespit edilen gruptaki gebelik yaş ortalamasını ROP tespit edilmeyen gruba oranla düşük bulduk ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı şekilde tedavi gerektiren ROP grubundaki gebelik yaş ortalamasında da tedavi gerektirmeyen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düşüklük vardı.

3. Cinsiyetin retinopati ve şiddeti üzerine etkisini bulamadık.

4. Doğum ağırlığı ile ROP arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, ROP tespit edilen gruptaki doğum ağırlığı ortalamasını ROP tespit edilmeyen gruba oranla düşük bulduk ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak tedavi gerektiren ve gerektirmeyen gruplar arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

5. Her iki karşılaştırma grupları arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

6. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı ile ROP arasındaki ilişkiye baktığımızda her iki karşılaştırma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

7. Çoğul gebeliğin retinopati ve şiddeti üzerine etkisini bulamadık.

8. Yardımcı üreme tekniklerinin retinopati ve şiddeti üzerine etkisini bulamadık.

9. Antenatal steroid kullanımının retinopati ve şiddeti üzerine etkisini bulamadık.

10. Koryoamniyonit ile ROP arasındaki ilişkiye baktığımızda koryoamniyonitin retinopati ve şiddeti üzerine etkisini bulamadık.

11. Gruplar arasında preeklampsi ve eklampsi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

12. Annede diyabet öyküsü ile ROP arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

**13.** ROP ile RDS arasındaki ilişkiye baktığımızda hastalarımızdan ROP tespit edilen grupta RDS oranını, ROP tespit edilmeyen gruba oranla yüksek bulduk ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Öte yandan tedavi gerektiren ve gerektirmeyen grupta RDS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

**14.** Sürfaktan kullanımını da araştırdık. ROP tespit edilen grupta sürfaktan kullanımını ROP tespit edilmeyen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Ancak tedavi gerektiren ve gerektirmeyen grupta sürfaktan kullanımını açısından anlamlı fark bulmadık.

**15.** ROP tespit edilen grupta hem invaziv hem noninvaziv ventilasyon süresi ve toplam oksijen kullanımını anlamlı olarak yüksek bulduk. Bununla beraber tedavi gerektiren ROP grubunda invaziv ventilasyon süresi ve toplam oksijen kullanım süresini anlamlı olarak yüksek tespit ettik. Mekanik ventilasyonun ve oksijen toksisitesinin ROP etyopatogenezinde etken olduğunu söyleyebiliriz.

**16.** ROP gelişen hastalarda İVK sıklığını, ROP gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. İVK'lı olguların genel durumu kötü ve daha immatür bebekler olduğu düşünüldüğünde diğer olası risk faktörlerine daha çok maruz kaldığını ve bu olgularda daha sık ROP geliştiğini düşünmekteyiz.

**17.** PDA'nın retinopati üzerine etkisine baktık. Çalışmamızda ROP gelişen hastalarda tedavi gerektiren PDA sıklığını, ROP gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Hemodinamik bozulmanın ROP üzerine olumsuz etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

**18.** Hem erken ve geç sepsisin hem de kültür negatif ve pozitif sepsisin ROP ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğunu tespit ettik.

**19.** ROP gelişen hastalarda eritrosit transfüzyon sayısını ROP gelişmeyen hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Sonuçlarımız, eritrosit transfüzyonunun retinopati gelişiminde bir etken olduğunu destekler nitelikteydi.

**20.** ROP gelişen hastalarda NEK'in istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğunu tespit ettik. NEK patogenezinde rol oynayan hipoksi ve hemodinamik dengesizliğin aynı zamanda retinopati patogenezinde de suçlandığını ve bundan dolayı ROP sıklığının arttığını düşünmekteyiz.

**21.** ROP gelişen grupta BDP sıklığını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulduk. Aynı zamanda tedavi gerektiren ROP grubundaki BPD sıklığını da tedavi gerektirmeyen ROP grubuna oranla daha yüksek olarak tespit ettik. BPD gelişen hastalarda ROP sıklığının artmasını, bu olguların daha uzun süre oksijene maruz kalmalarına ve uzun süreli hospitalizasyon gerektiren komplike hastalar olmalarına bağladık.

**22.** ROP gelişen hastalarda doğum ağırlığı yakalama zamanını ROP gelişmeyen hastalara oranla daha yüksek bulduk. Doğum ağırlığı yakalama zamanı ile ROP gelişimi arasında ters orantılı bir ilişki tespit ettik.

**23.** Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP grupları arasında en ileri evre, en ileri zon, plus varlığı ve ROP tespit edilen ilk yaş (gün olarak) parametrelerini kıyasladık ve tedavi gerektiren ROP grubunda en ileri evre ve plus varlığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yükseklik tespit ettik. Çalışmamızda aldığımız bu sonuçlar, evre ve plus varlığının tedavi kararında önemli parametreler olduğunu destekledi.

**24.** MPV'nin retinopati varlığı ve şiddetini göstermede etkili bir parametre olup olmadığını araştırdık. ROP gelişen ve gelişmeyen gruplarda yaşamın birinci gününde bakılan tam kanda MPV ve platelet sayımını ve platelet/MPV oranlarını değerlendirdik ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Aynı zamanda tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP grupları arasında da bu parametreleri kıyasladık ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Çalışmamızda MPV'nin ROP tanısında ve retinopati şiddetini ölçmede kullanılabilecek bir belirteç olmadığını söyleyebiliriz. Vasküler hastalıkların etyolojisinde rolü olduğu bilinen trombositlerin aktivitesini göstermede kullanılan MPV ile retinopati varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkinin daha net anlaşılabilmesi için daha çok ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyacımız olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

- Aathi, MK. Transient tachypnea of newborn (TTN): An overview. *Int J Nur Edu Res.* 2014; 2(2): 99-103.
- Acunaş B, Esgin H, Vatansever Ü, Altıay S, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1999; 42: 493-500.
- Akdağ, A, Uraş, N, Dilmen, U. Bronkopulmoner Displaziye Güncel Yaklaşım. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2012; 6(3), 185-92.
- Altan T, Ovalı F, Eser İ, Uysal S, Acar N, Atay E, ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde taranan bebeklerde prematürite retinopatisi sıklığı ve ilişkili faktörler. *Ret-Vit.* 2008; 16: 269-72.
- Arad, ID, Alpan, G, Sznajderman, SD, Eldor, A. The mean platelet volume (MPV) in the neonatal period. *American journal of perinatology.* 1986; 3(1): 1-3.
- Arikanoglu, A, Yucel, Y, Acar, A, Cevik, MU, Akil, E, Varol, S, Tasdemir, N. The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(13): 1774-1777.
- Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, Tunay ZO, Tok L, Erdeve O et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye.* 2011; 25(6): 725-9.
- Bancalari, E, Claure, N, Sosenko, IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in neonatology.* 2003; 8(1): 63-71.
- Bardin, C, Piuze, G, Papageorgiou, A. Outcome at 5 years of age of SGA and AGA infants born less than 28 weeks of gestation. In *Seminars in perinatology.* 2004; 28 (4): 288-94.
- Bas, AY, Koc, E, Dilmen, U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *British Journal of Ophthalmology.* 2015; 99: 1311-14.
- Beligere, N, Rao, R. Neurodevelopmental outcome of infants with meconium aspiration syndrome: report of a study and literature review. *Journal of Perinatology.* 2008; 8(S3): 93.

- Bharwani, SK, Dhanireddy, R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *Journal of Perinatology*. 2008; 28(1): 61-6.
- Blair BM, O'Halloran HS, Puly TH, Stevens JL. Decreased incidence of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2001; 5: 118-22.
- Bozkurt N, Anveriazzer M, Ögüt MS, Kazokoğlu H, Bavbek T, Özek E. Prematüre retinopatisi, risk faktörleri ve takip sonuçları. *T Oft Gaz*. 1999; 29: 149-56.
- Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective randomized study. *Pediatrics*. 2000; 106: 379-80.
- Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriliği, Makrozomi, Çoğul gebelikler. (Editörler: Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul). *Pediyatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s. 349-60.
- Can G. Yenidoğan değerlendirilmesi. (Editörler: Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul). *Pediyatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s. 349-60.
- Carter, BM, Holditch-Davis, D. Risk factors for NEC in preterm infants: how race, gender and health status contribute. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2008; 8(5): 285-90.
- Castellanos, MAM, Schwartz, S, García-Aguirre, G, Quiroz-Mercado, H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology*. 2013; 97(7): 816-819.
- Castle, V, Andrew, M, Kelton, J, Giron, D, Johnston, M, Carter, C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *The Journal of pediatrics*. 1986; 108(5): 749-755.
- Cekmez, F, Tanju, IA, Canpolat, FE, Aydinöz, S, Aydemir, G, Karademir, F, Sarici, SU. Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(1): 134-7.
- Cengiz, AB. Yenidoğan Sepsisi. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2009; 3(4): 174-81.
- Charan R, Dogra MR, Gupta A. The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol*. 1995; 43: 123-26.
- Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10:133-140.

- Chu, SG, Becker, RC, Berger, PB, Bhatt, DL, Eikelboom, JW, Konkle, B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8(1): 148-156.
- Clark D.I, O'Brien C, Weindling A.M, Saeed M. Initial experience of screening for retinopathy of prematurity *Arch Dis Child*. 1992; 67: 1223-36.
- Coalson, JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*. 2003; 8(1): 73-81.
- Coats, DK, Miller, AM, McCreery, KMB, Holz, ER, Paysse, EA. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. *Ophthalmology*. 004; 111(10): 1894-98.
- Cole FS. Bacterial infections of the newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, editors. *Avery's Diseases of the Newborn (7th ed)*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 490-497.
- Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H, Özmen T.A, Prematüre retinopatisi ile serum insülin benzeri büyüme faktörü -1 arasındaki ilişki. *Güncel Pediatri*. 2008; 6: 47-52.
- Çil, H, Yavuz, C, İslamoğlu, Y, Tekbaş, EÖ, Demirtaş, S, Atılğan, ZA, et al. Platelet count and mean platelet volume in patients with in-hospital deep venous thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012; 18(6): 650-653.
- Çoban A. *Yenidoğan Enfeksiyonları*. Editörler: Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul. *Pediyatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s. 505-21.
- Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G, editörler. *Neonatoloji'de*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s. 123-9.
- Dağoğlu, T, Ovalı, F. *Neonatoloji*. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
- Dani C, Reali M.F, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2001; 62: 57-63.
- Dargaville, PA, Copnell, B, Mills, JF, Haron, I, Lee, JK, Tingay, DG, et al. Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2011; 158(3): 383-389.
- Dargaville, PA, Copnell, B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006; 117(5): 1712-21.
- David KW, Jan AK, Stephen JP. Poor postnatal weight gain: A risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000;4:343-47.

- Davitt, BV, Dobson, V, Quinn, GE, Hardy, RJ, Tung, B, Good, WV, et al. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology*. 2009; 116(2): 332-339.
- De Luca, D, Minucci, A, Tripodi, D, Piastra, M, Pietrini, D, Zuppi, C, et al. Role of distinct phospholipases A2 and their modulators in meconium aspiration syndrome in human neonates. *Intensive care medicine*. 2011; 37(7): 1158-65.
- Dimmitt, RA, Moss, RL. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *NeoReviews*. 2001; 2(5): e110-17.
- Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta A. Risk factors of treshold retinopathy of prematurity. *Indian Pediatrics*. 2004; 41: 665-71.
- Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: structural findings at age 2 years. *The British journal of ophthalmology*. 2006; 90(11): 1378.
- Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: Findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005; 116: 15-23.
- Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 545-561.
- Ehrenkranz, RA, Walsh, MC, Vohr, BR, Jobe, AH, Wright, LL, Fanaroff, AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116(6): 1353-60.
- Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2001; 21: 21-6.
- Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish country. Epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004; 82: 38-41.
- Fletcher MA. *Physical Diagnosis in Neonatology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
- Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, Goldberg R, Cassady J, Schiffman J, et al. Retinopathy of prematurity: A randomize prospective tiral of transcutaneous oxygen monitoring *Ophtalmology*. 1987; 94: 630-37.

- Fortes Filho JB, Barros CK, da Costa MC, Procianoy RS. Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(3): 209–16.
- Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am*. 2004; 51: 939-59.
- Gomella, TL. Neonatoloji. Çevirenler: Asuman Çoban, Zeynep İnce. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2017.
- Guglani, L, Lakshminrusimha, S, Ryan, RM. Transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics in review/American Academy of Pediatrics*. 2008; 29(11): e59.
- Guyton, AC, Hall, JE. Tıbbi fizyoloji. Çeviren: Hayrünnisa Çavuşoğlu. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2001
- Güloğlu, G, Dayanıklı, P, Şarman, G, Balcı, S. Sezaryenla doğan term bebeklerde solunum sıkıntısı. 2007; 4(2): 100-103.
- Gültan E, Kutluk S, Önder F, Arsan S, Kural G. Prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. *Ret-Vit*. 1996; 3: 619-24.
- Halliday HL, McClure G, Reid MM. Transient tachypnoea of the newborn: two distinct clinical entities?. *Arch Dis Child*. 1981; 56(5): 322-5.
- Hellström, A, Smith, LE, Dammann, O. Retinopathy of prematurity. *The lancet*. 2013; 382(9902): 1445-57.
- Hermansen, CL, Lorah, KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician*. 2007; 76(7): 987-94.
- Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1997; 156: 465-70.
- Holmstrom G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity-a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:204-7.
- Hsueh, W, Caplan, MS, Qu, XW, Tan, XD, De Plaen, IG, Gonzalez-Crussi, F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2003; 6(1): 6-23.
- Hussain, N, Clive, J, Bhandari, V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989–1997. *Pediatrics*. 1999; 104(3): e26-e26.
- Ilıkkın, DY, Vural, M, Karaçorlu, M, Ilıkkın, B, Perk, Y, İlker, Ö. Prematüre bebeklerde retinopati taraması. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Verileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2000; 44: 122-7.

- Inder TE, Clement RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 1997; 131: 541-4.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 991-9.
- Jobe, AH, Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001; 163(7): 1723-9.
- Kavuncuoğlu S, Akar S, Yeşinel S, Kesikminare M, Yetik H, Altuncu E ve ark. Riskli prematürelde 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji 8. Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri Kongre Kitabı (Ed. Öztürk M A, Bayat M.). 2005. s. 321.
- Kırımı, E. Mekonyum Aspirasyon Sendromu. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences.* 2013; 9(1): 25-33.
- Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: A report of the cooperative study. *Pediatrics.* 1977; 60: 655-68.
- Kipper, SL, Sieger, L. Whole blood platelet volumes in newborn infants. *The Journal of pediatrics.* 1982; 101(5): 763-6.
- Klein, JO, Marcy, SM. Bacterial sepsis and meningitis. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 2001; 4: 835-90.
- Kliegman RM, Stoll BJ. Digestive System Disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, St. Geme J, Schor N, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2015. p. 789-92.
- Kliegman, RM, Marcante, K, Jenson, HB, Behrman, RE. *Nelson Pediatrinin Temelleri. Çevirenler: Fahri Ovalı, Mustafa Altındış. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi: 2006.*
- Koç, E, Baş, AY, Özdek, Ş, Ovalı, F, Başmak, H, TODROP Komisyonu, et al. *Türkiye prematüre retinopatisi rehberi: 2016.*
- Koç, E, Baş, AY, Özdek, Ş, Ovalı, F, Başmak, H, TOD ROP Komisyonu, et al. 2016. *Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi.* <http://www.neonatology.org.tr/neonatoloji/tani-ve-tedavi-protokolleri/>
- Korkmaz, A ve ark.(2008). Bronkopulmoner displazili bebeklerde uzun süreli izlem ve yeniden hastaneye yatış özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi,* 51, 15-25.

- Korkmaz, A, Armangil, D, Yurdakök, M, Yiğit, Ş, Tekinalp, G. Bronkopulmoner displazili bebeklerde uzun süreli izlem ve yeniden hastaneye yatış özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008; 51: 15-25.
- Köksal, N, Bayram, Y, Durmaz, O. Geçici Takipneli Yenidoğan Olguların İrdelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002; 28(1): 9-12.
- Krishna RM, Nagendra, Kalpana B. Analysis of risk factors for the development of retinopathy of prematurity in preterm infants at a tertiary referral hospital in South India. *Acta Medica Lituanica*. 2006; 13: 147-51.
- Kulaçoğlu, DN, Sertöz, AD, Ateş, O, Baykal, O. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Journal of Retina-Vitreous*. 2005; 13(1): 33-37.
- Kumar A, Bhat, BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *The Indian Journal of Pediatrics*. 1996; 63(1): 93-8.
- Lee, JS, Polin, RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology*. 2003; 8(6): 449-59.
- Lin, PW, Stoll, BJ. Necrotising enterocolitis. *The Lancet*. 2006; 368(9543): 1271-83.
- Löfqvist, C, Andersson, E, Sigurdsson, J, Engström, E, Hard, AL, Niklasson, A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*. 2006; 124(12): 1711-8.
- Lucey JF, Dangman BA. A reexamination of the role oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*. 1984; 73: 82-96.
- Manroe, BL, Weinberg, AG, Rosenfeld, CR, Browne, R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *The Journal of pediatrics*. 1979; 95(1): 89-98.
- Mathew MR, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: Are we screening too many babies. *Eye*. 2002; 16: 538-42.
- Micieli, JA, Surkont, M, Smith, AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *American journal of ophthalmology*. 2009; 148(4): 536-43.
- Mitsiakos, G, Papageorgiou, A. Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. *Hippokratia*. 2016; 20 (2): 121.
- Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998; 101: 654-57.

- Mutlu FM, Altinsoy HI, Mumcuoglu T, Kerimoglu H, Kiliç S, Kul M ve ark. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008; 45(5): 291-8.
- Neonatal morbidity and mortality: Report of the National Neonatal Perinatal Database. *India Pediatr*. 1997; 34: 1039-42.
- Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1.Cilt. 4.baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
- Northway, WH Jr, Rosan, RC, Porter, DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1967; 276(7): 357-68.
- Örs, R, Konak, M. Yenidoğanın Geçici Takipnesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatriscial Sciences*. 2013; 9(1): 13-17.
- Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H, Bavbek T, Toker E, Özek E. Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit*. 2006; 14: 127-32.
- Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991; 98: 1628-40.
- Paysse, EA. Retinopathy of Prematurity.2014. UpToDate. 10.10.2017
- Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003; 40: 208-12.
- Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. p. 551-77.
- Quiram, PA, Capone, A. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Current opinion in ophthalmology*. 2007; 18(3): 228-34.
- Rodriguez RJ. Management of Respiratory Distress Syndrome: An Update. *Respiratory Care*. 2003; 48(3): 279-86
- Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. Feigin RD, et al, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th edition. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 929-66.
- Sahni R, Polin RA. Physiologic underpinnings for clinical problems in moderately preterm and late preterm infants. *Clin Perinatol*. 2013; 40: 645-63.

- Sarıcı, SÜ. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006; 49: 60-70.
- Sarikabadayi YU, Aydemir O, Tunay ZO, Aydemir C, Tok L, Oğuz ŞS ve ark. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: Frequency and risk factor. *Ophthalmic Epidemiology*. 2011; 18: 269-74.
- Satar M, Narlı N, Soylu M, Özcan A. Prematüre retinopatisi ve risk faktörleri. *ÇÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 1998; 23: 29-34.
- Scalif-Delfos NE, Cats BP. Retinopathy of prematurity; The continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol Scan*. 1997; 75: 72-75.
- Schaffer, DB, Palmer, EA, Plotsky, DF, Metz, HS, Flynn, JT, Tung, B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1993; 100(2): 230-7.
- Schnabl, KL, Van Aerde, JE, Thomson, AB, Clandinin, MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008; 14(14): 2142-61.
- Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005; 34:169-78.
- Stoll, BJ, Hansen, NI, Higgins, RD, Fanaroff, AA, Duara, S, Goldberg, R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005; 24(7): 635-9.
- Taeusch, HW, Ballard, RA. Avery's diseases of newborn. 7 th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 613-5.
- Tao, Y, Dong, Y, Lu, CW, Yang, W, Li, Q. Relationship between mean platelet volume and retinopathy of prematurity. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015; 253(10): 1791-94.
- Termote, JUM, Schalijs-Delfos, NE, Wittebol-Post, D, Brouwers, HAA, Hoogervorst, BR, Cats, BP. Surfactant replacement therapy: a new risk factor in developing retinopathy of prematurity?. *European journal of pediatrics*. 1994; 153(2): 113-6.
- Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol*. 1942; 25: 203-4.

- Thilo EH, Rosenberg AA. The newborn infant. In: Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR, editors. Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics. 17th edition: McGraw-Hill Companies; 2005: 30-31.
- Thomas, W, Speer, CP. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. Early human development. 2005; 81(2): 155-63.
- Tunay, ZÖ, Özdemir, Ö, Acar, DE, Öztuna, D, Uraş, N. Maternal Diabetes as an Independent Risk Factor for Retinopathy of Prematurity in Infants With Birth Weight of 1500 g or More. American journal of ophthalmology. 2016; 168: 201-6.
- Türk Neonatoloji Derneği. (2016). Türkiye prematüre retinopatisi rehberi. <http://www.neonatology.org.tr/neonatoloji/tani-ve-tedavi-protokolleri/>
- Vasileios G, Aikaterini D, Asproudis L, Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity. Earl Hum Dev. 2011;87:653-7.
- Vieira, MTC, Lopes, JMDA. Factors associated with necrotizing enterocolitis. Jornal de pediatria. 2003; 79(2): 159-64.
- Woo, SJ, Park, KH, Jung, HJ, Kim, SN, Choe, G, Ahn, J, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2012; 250(6): 915-23.
- World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources; 2005.
- Yalaz, M, Arslanoğlu, S, Erakgün, ET, Yurtsever, SN, Akisu, M, Akkın, C, ve ark. Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics. 2003; 12(1): 1-8.
- Yurdakök M, Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı. 1991. p. 299-370.
- Yurdakök, M. Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Taburcu Olduktan Sonra İzlemi. Katkı Pediatri Dergisi. 2003; 25(1): 71-115.
- Yurttutan, S, Korkmaz, A, Yiğit, Ş, Yurdakök, M, Tekinalp, G. Bronkopulmoner displazili bebeklerin kısa ve uzun süreli izlemi: onyıllık deneyim. Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Dergisi. 2011; 54: 1-15.
- Zengin, N, Özer, EA, Zengin, MÖ, Türe, G, Sütçüoğlu, S, Talay, E. Prematüre retinopatisi sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2014; 57(2).

Ziylan Ő, UlaŐan S, amurlu SE. Prematüre retinopatisi risk faktörleri: oksijen, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı. MN Oftalmol. 2000; 7: 262-70.

