

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE SERUM DİCKKOPF-1 PROTEİN DÜZEYİ

DR. HASAN ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

KONYA, 2025

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

PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE SERUM DİCKKOPF-1 PROTEİN DÜZEYİ

DR. HASAN ÇETİN

ORCID: 0009-0007-1239-5248

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ.DR NURİYE EMİROĞLU

KONYA, 2025

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen başta olmak üzere öğretim üyesi tüm hocalarıma,

Tez yazım sürecimde desteklerini esirgemeyen ve bana her zaman sabır gösteren tez danışman hocam kıymetli Doç. Dr. Nuriye Emiroğlu'na,

Özellikle numunelerin toplanması sürecinde her zaman bana yardımcı olan Prof. Dr. Hüseyin Altunhan hocama,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda hisettiğimde değerli aileme ve kıymetli eőime,

Teőekkürlerimi sunarım.

Nisan 2025

Dr. Hasan ÇETİN

ÖZET

Prematüre Retinopatisinde Serum Dickkopf-1 Protein Düzeyi, Dr.Hasan Çetin, Uzmanlık Tezi, Konya, 2025

Amaç: Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre bebeklerde retinanın normal vaskülarizasyon sürecinin bozulması sonucu gelişen, kalıcı görme kaybına yol açabilen ciddi bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı, ROP tanısı almış prematüre bebeklerde serum Dickkopf-1 (DKK-1) protein düzeylerini belirleyerek, bu düzeylerin Wnt/ β -katenin sinyal yolağıyla ilişkisini incelemek ve DKK-1'in ROP tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini ortaya koymaktır.

Yöntem: Çalışma, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen üç grup prematüre bebek üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tedavi gerektiren ROP tanısı almış bebekler, ROP tanısı almış ancak tedavi gerektirmeyen bebekler ve ROP tanısı almayan kontrol grubu. Toplamda 63 prematüre bebekten (24 tedavi gerektiren, 16 tedavi gerektirmeyen ve 23 kontrol) elde edilen serum örnekleri, ELISA yöntemi kullanılarak DKK-1 protein düzeylerinin tayini amacıyla analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, grup karşılaştırmaları, ROC analizi ile cut-off değerlerinin belirlenmesi, duyarlılık, özgüllük ve pozitif/negatif prediktif değer hesaplamaları gibi istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Analizler, toplam 63 prematüre bebek üzerinde yapılan çalışmada, ROP tanısı almış bebeklerin serum DKK-1 düzeylerinin, ROP tanısı almayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle, tedavi gerektiren ROP vakalarında DKK-1 düzeylerindeki düşüklük daha belirgin olup, ROC analizi kapsamında elde edilen cut-off değerleri yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile desteklenmiştir. Bu bulgular, DKK-1 düzeylerinin ROP gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğine dair ipuçları vermektedir.

Sonuç: Elde edilen sonuçlar, ROP tanısı alan hastalarda serum DKK-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük bulunduğunu göstermektedir. Bu durum, DKK-1'in Wnt/ β -katenin sinyal yolağının düzenlenmesinde etkili olabileceğini ve ROP patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir; ancak, DKK-1'in tek başına tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılması sınırlı kalmakta; klinik ve diğer biyokimyasal parametrelerle birlikte

değerlendirilmesi önerilmektedir. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli ve çok merkezli çalışmalar, DKK-1'in ROP tanısındaki rolünü daha net ortaya koyacaktır

Anahtar kelimeler: Prematüre retinopatisi, dickkopf-1 protein, Wnt/ β -Katenin yolağı, biyobelirteç

ABSTRACT

Serum Dickkopf-1 Protein Level in Retinopathy of Prematurity, Dr. Hasan Çetin, Specialization Thesis, Konya, 2025

Aim: Premature retinopathy of prematurity (ROP) is a serious complication that develops as a result of a disruption in the normal vascularization process of the retina in premature infants and can lead to permanent vision loss. The aim of this study is to determine serum Dickkopf-1 (DKK-1) protein levels in premature infants diagnosed with ROP, to investigate the association of these levels with the Wnt/ β -catenin signaling pathway, and to assess the potential utility of DKK-1 as a biomarker for ROP diagnosis.

Methods: The study was conducted on three groups of premature infants monitored in the neonatal intensive care unit: infants diagnosed with ROP requiring treatment, infants diagnosed with ROP not requiring treatment, and a control group without an ROP diagnosis. Serum samples were obtained from a total of 63 premature infants (24 treatment-requiring, 16 non-treatment-requiring, and 23 controls) and analyzed using the ELISA method to determine DKK-1 protein levels. The data were evaluated using statistical methods, including group comparisons, ROC analysis to determine cut-off values, and calculations of sensitivity, specificity and positive/negative predictive values.

Results: Analyses conducted on the total of 63 premature infants revealed that serum DKK-1 levels in infants diagnosed with ROP were significantly lower compared to those in the control group. Notably, in treatment-requiring ROP cases, the decrease in DKK-1 levels was more pronounced, and the cut-off values determined via ROC analysis were supported by high sensitivity and specificity rates. These findings suggest that DKK-1 levels may play an important role in the development of ROP.

Conclusion: The results indicate that serum DKK-1 levels in infants diagnosed with ROP are lower than those in the control group. This suggests that DKK-1 may influence the regulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway and contribute to the pathogenesis of ROP. However, the use of DKK-1 as a sole diagnostic biomarker is limited; it is recommended that DKK-1 be evaluated in conjunction with clinical and other biochemical parameters. Future large-scale, multicenter studies will further elucidate the role of DKK-1 in ROP diagnosis.

Keywords: Retinopathy of prematurity, dickkopf-1 protein, Wnt/ β -Catenin signaling pathway, biomarker

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER.....	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VEAMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prematürite.....	3
2.2. Respiratuar Distres Sendromu	4
2.3. Pnömotoraks.....	4
2.4. Pulmoner Hemoraji	5
2.5. Bronkopulmoner Displazi	5
2.6. Patent Duktus Arteriozus.....	7
2.7. Nekrotizan Enterokolit.....	8
2.8. İntrakranial Kanama	10
2.9. Neonatal Sepsis.....	12
2.10. Apne	13
2.11. Yenidoğan Hipoglisemisi.....	14
2.12. Hipotermi.....	16
2.13. Prematüre Retinopatisi	16

	<u>Sayfa no</u>
2.13.1. Sıklık	17
2.13.2. Fizyopatoloji.....	18
2.13.3. Sınıflandırma.....	18
2.13.4. İzlem	20
2.13.5. Tedavi.....	20
2.13.5.1. Durdurucu Tedavi	20
2.13.5.2. Anti-VEGF Ajanlar	21
2.13.5.3. Cerrahi Girişim	22
2.13.6. Prognoz	22
2.14. Wnt/ β -Katenin Sinyal Yolağının Retinopati ile İlişkisi.....	23
2.15. Dickkopf-1 Protein.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1.Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	28
3.2. DKK-1 Elisa Kit Hakkında Bilgiler ve Kitin Çalışılma Yöntemi.....	28
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi	31
3.5. Çalışmanın Etik Boyutu	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	60
7. REFERANSLAR	63
8. EKLER	72

TABLULAR

Sayfa no

Tablo 1. ROP tanısı alan hasta grubu ve kontrol grubunun anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve 1 ve 5. dk APGAR skorlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 2. ROP tanısı alan hasta grubu ve kontrol grubunun antenatal, natal ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının doğum, ek hastalık ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4. ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarının kan transfüzyon sayıları ve mekanik ventilasyon uygulanma sürelerinin karşılaştırılması	37
Tablo 5. ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarının DKK-1 düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo 6. ROP tanısı alıp tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen hasta grupları ve kontrol grubunun anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve 1. ve 5. Dk APGAR skorlarının karşılaştırılması	38
Tablo 7. ROP tanısı alıp tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen hasta grupları ve kontrol grubunun antenatal, natal ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırılması	39
Tablo 8. ROP tanısı alıp tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen hasta grupları ve kontrol grubunun doğum, ek hastalık ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	41
Tablo 9. ROP tanısı alıp tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen hasta grupları ve kontrol grubunun kan transfüzyon sayılarının ve mekanik ventilasyon uygulanma sürelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 10. ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarının DKK-1 düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 11. Tedavi gerektiren ROP hastalarında tedavi şekli ile DKK-1 düzeyinin karşılaştırılması	43
Tablo 12. ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarında DKK-1 için yapılan ROC analiz sonucu..	47
Tablo 13. DKK-1 ROC analizi ile belirlenen cut-off değerleri.....	48

ŞEKİLLER

Sayfa no

Şekil 1. Wnt sinyal yolağı (Sanabria-de la Torre ve ark. 2022)	25
Şekil 2. DKK-1 sinyal yollarının düzenlenmesi (Kagey ve He 2017)	27
Şekil 3. ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarında DKK-1 için çizilen ROC eğrisi	44
Şekil 4. Tedavi gerektiren ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarında DKK-1 için çizilen ROC eğrisi.....	45
Şekil 5. Tedavi gerektirmeyen ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarında DKK-1 için çizilen ROC eğrisi.....	46
Şekil 6. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP hasta gruplarında DKK-1 için çizilen ROC eğrisi	47
Şekil 7. Tip 2 DM ile ilişkili mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ve bunların Wnt sinyal yolağı ile olası ilişkileri (Catalano ve ark. 2020)	49

KISALTMALAR

aFGF	: Asidik fibroblast büyüme faktörü
AGA	: Appropriate for gestational age
APC	: Adenomatöz polipozis koli
BPD	: Bronkopulmoner displazi
β -TrCP	: β -transdusin tekrarı içeren protein
CamKII	: Kalsiyum/kalmodulin bağımlı kinaz 11
CKI	: Kazein kinaz 1
CKI α	: Kazein kinaz 1 α
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DKK-1	: Dickkopf-1 protein
DKK-2	: Dickkopf-2 protein
DKK-3	: Dickkopf-3 protein
DKK-4	: Dickkopf-4 protein
DM	: Diyabetes mellitus
Dvl	: Dishevelled
ELISA	: Enzim işaretli-immunosorbent analiz
FRP	: Follistatinle ilişkili protein
Fzd	: Frizzled
GSK3	: Glikojen sentaz kinaz 3
GSK3 β	: Glikojen sentaz kinaz 3 beta
GTPaz	: Guanozin trifosfataz
ICROP	: International classification of retinopathy of prematurity
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
İKK	: İntrakranial kanama
JNK	: N-terminal kinaz

LEF	: Lenfoid güçlendirici faktör
LRP5	: Lipoprotein reseptörüyle ilişkili protein 5
LRP6	: Lipoprotein reseptörüyle ilişkili protein 6
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NFAT	: Aktive t hücrelerinin nükleer faktörü
PCP	: Düzlemsel hücre polaritesi
PDA	: Patent duktus arteriozus
PEDF	: Pigment epitel kaynaklı faktör
PKC	: Protein kinaz
RDS	: Respiratuar distres sendromu
RhoA	: Ras homolog aile üyesi
ROCK	: Rhoa/rho ilişkili kinaz
ROP	: Prematüre retinopatisi
RYK	: Reseptör benzeri tirozin kinaz
SERPINA3K	: Serin proteaz inhibitörü a3k
sFlt-1	: Soluble fms-like tyrosine kinase
SGA	: Small for gestational age
TCF	: T hücresi faktörü
TND	: Türk neonatoloji derneği
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	: Vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü
Wnt	: Wingless-related integration site

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre retinopatisi (ROP) prematüre doğan bebeklerde retinanın normal vaskülarizasyon sürecinin bozulması sonucu ortaya çıkan, potansiyel olarak kalıcı görme kaybına yol açabilen önemli bir sorundur. Düşük doğum ağırlığı (DDA), prematürite, oksijen tedavisi gibi faktörler, ROP'un patogenezinde en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. ROP, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı körlüğünün önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte olup, erken tanı ve etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Engle ve ark. 2011; Tatlı ve ark. 2023).

Son yıllarda diyabet tanılı erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda hücre sel sinyal yollarının bu hastalarda diyabetik retinopati gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair veriler elde edilmiştir. Özellikle Wnt/ β -katenin sinyal yolağı, retinanın damar oluşumunu ve farklılaşmasını düzenlemede merkezi bir rol oynadığı gibi, bu yolun düzensiz aktivasyonu patolojik neovaskülarizasyon, fibrozis ve retinada yapısal bozulmalara yol açabilmektedir. Bu nedenle, Wnt sinyal yolağının mekanizmalarının incelenmesi, ROP patogenezinde dair temel moleküler bilgiler sunması bakımından kritik öneme sahiptir (İnce ve ark. 2020; Hellstrom ve ark. 2013).

Wnt/ β -katenin sinyal yolunun düzenlenmesinde kilit inhibitörlerden biri olan DKK-1, lipoprotein reseptörüyle ilişkili protein 5/6 (LRP5/6) ko-reseptörlerine bağlanarak Wnt ligandlarının etkisini bloke etmektedir. Literatürde, DKK-1'in anormal ekspresyonunun çeşitli vasküler ve enflamatuvar patolojilerde etkili olduğu; dolayısıyla, ROP gibi retinal vaskülarizasyonun bozulduğu durumlarda potansiyel olarak biyobelirteç işlevi görebileceği öne sürülmektedir; ancak DKK-1'in prematüre bebeklerde ROP gelişimindeki kesin rolü ve tanısal güvenilirliği konusunda henüz net veriler bulunmamaktadır (Xu ve ark. 2022; Niehrs ve ark. 2006).

Bu çalışmanın temel amacı, ROP tanısı alan hastalarda serum DKK-1 protein düzeylerini belirleyerek, bu düzeylerin ROP'un patofizyolojisindeki rolünü ve Wnt/ β -katenin sinyal yoluyla ilişki durumunu kapsamlı bir biçimde incelemektir. Araştırmada, ROP tanısı alan (tedavi gerektiren ve gerektirmeyen) ile ROP tanısı almayan prematüre bebekler arasında karşılaştırma yapılarak, DKK-1 düzeylerindeki farklılıklar istatistiksel analizler (grup karşılaştırmaları, ROC analizi ve korelasyon analizleri) ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçların, ROP'nun erken tanısı, prognozunun belirlenmesi

ve potansiyel terapötik hedeflerin saptanmasında DKK-1'in biyobelirteç olarak kullanılabilirliğine dair önemli bilgiler sunması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, son adet tarihinin ilk gününden itibaren, 37 haftadan önce canlı doğan tüm bebekler prematüre olarak tanımlanmıştır (Carlo 2015). Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören bebeklerin çoğunluğu prematüre bebeklerdir. Bu terimin kapsadığı uzun gebelik haftaları içerisinde dünyaya gelen bebeklerin, doğum haftalarına göre farklı yaklaşım gerektiren klinik özellikleri ve sorunları meydana gelebilmektedir (Engle 2011).

Prematüre bebekler gebelik haftalarına ve doğum kilolarına göre gruplara ayrılmaktadırlar: 28 hafta altında doğanlar aşırı derecede prematüre, 28 ile 32 hafta arasında doğanlar, ileri derecede prematüre; 32 ile 34 hafta arasındakiler, orta derecede prematüre; 34 ile 37 hafta arasındakiler, geç prematüre olarak adlandırılır. Doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması, düşük doğum ağırlığı (DDA); 1500 gramın altında olması, çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA); 1000 gramın altında olması, ileri derecede düşük doğum ağırlığı olarak tanımlanır (İnce 2020a).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tüm dünyada yeni doğanların % 11'i (yaklaşık 14,9 milyon bebek); Avrupa'da ise %11,97'si prematüre doğmaktadır (Tatlı ve ark.2023). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün verilerine göre prematüre doğum oranı %15,6'dır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018). Bebeklerin morbidite ve mortalite risklerinin geç prematüre bebeklerde term bebeklere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu; erken prematüre bebekler için ise bu oranın çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tatlı ve ark. 2013).

Son yıllarda dünyada prematüre doğum sıklığınınun %7-13 oranında artışı tahmin edilmektedir (Tatlı ve ark. 2025). Bu sebepten ötürü hekimler doğumdan önce ve sonra hasta bakımında bir takım değişiklikler yapmışlardır. Teknolojik gelişmelerin bir sonucu olarak ortaya çıkan bu durum prematüre bebeklerin morbidite ve mortalite oranında azalma sağlamasına rağmen hastane yatış sürelerini uzatmıştır (Kenner ve McGrath 2004). Prematüre bebekler genellikle klinik olarak unstabildirler; ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uzun süre kalırlar (Case-Smith ve ark. 1998).

Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmelerin bir sonucu olarak prematüre bebeklerin hayatta kalma ihtimalleri artmıştır. Bu durum hayatta kalan prematüre bebeklerde komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Prematüritenin erken dönem komplikasyonları; ROP, respiratuar distres sendromu (RDS), pnömotoraks, pulmoner hemoraji, bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriyozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intrakranial kanama (İKK), neonatal sepsis, prematüre apnesi, hipoglisemi ve hipotermidir (Kong ve ark. 2012).

Prematüre bebeklerin sorunlarından biri olan ROP ciddi bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (Kong ve ark. 2012). Özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyadaki prematüre bebekleri etkileyebilmektedir. Günümüzdeki tedavi yöntemleriyle önlenbilmesine rağmen hala çocukluk çağı görme kaybının ve ömür boyu görme bozukluğunun önde gelen sebeplerinden biridir (Chen ve ark. 2011).

2.2. Respiratuar Distres Sendromu

RDS, daha çok prematüre bebeklerde görülen, akciğerlerin immatüritesi ve sürfaktan eksikliğinden kaynaklanan solunum sıkıntısı sendromudur. RDS, prematüre bebeklerde solunum sıkıntısının en sık rastlanan sebebidir ve prematüre doğum ile ilişkili en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Daha önceleri “hiyalen membran hastalığı” olarak da bilinen RDS yetersiz ve immatür sürfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve fonksiyon bozukluğu gelişir. Gebelik haftası azaldıkça RDS insidansı artar; ve 30. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde RDS riski oldukça yüksektir. Gebelik yaşı 24-28 hafta olan bebeklerde %60-80, gebelik yaşı 32-36 hafta arasında olan bebeklerde ise %5-30 oranında gelişir (Çekinmez ve ark. 2025).

2.3. Pnömotoraks

Pnömotoraks, visseral ve parietal plevra arasındaki boşlukta hava varlığını ifade eder. Yenidoğanda hayatı tehdit eden ve acil müdahale gerektiren durumlardan birisidir. Yenidoğanlarda diğer yaş gruplarına göre daha yaygındır (Andersson ve ark. 2021).

İnsidansın neonatal asfiksi, resüsitasyon teknikleri, eşlik eden respiratuar problemler, asiste ventilasyonun verilmiş şekli ve hatta X-ray kalitesi ve bu filmleri yorumlayanın deneyimi gibi birçok özelliğe bağlı olarak değişir (Dayı ve Andıran 2020).

Yüksek basınçlı ventilasyon, zorlu resüsitasyon gibi çeşitli müdahaleler ve RDS, mekonyum aspirasyon sendromu ve pulmoner hipoplazi gibi bazı hastalıklar pulmoner hava kaçaqlarını önemli ölçüde artırmaktadır. Yenidoğan akciğer hastalıklarında bu derece yaygın ve hayati öneme sahip pnömotoraks gelişiminde tek ve geçerli tedavi acil göğüs tüpü yerleştirilmesidir (Dayı ve Andıran 2020).

2.4. Pulmoner Hemoraji

Pulmoner hemoraji, üst solunum yollarından veya endotrakeal tüpten kanlı sıvı akıntısıyla karakterize olan, akut hayatı tehdit eden ciddi bir olaydır. İnsidansı, 1.000 canlı doğumda 1 ile 12 arasında değişmektedir ve genellikle yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkar. Pulmoner hemoraji ile ilişkili en yaygın risk faktörü prematüritedir. Pulmoner hemoraji, genellikle 1500 gramdan daha az ağırlığa sahip, sıkça PDA'sı bulunan, sürfaktan ile tedavi edilmiş ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan bebeklerde görülmektedir. Diğer risk faktörleri arasında intrauterin büyüme geriliği, koryoamniyonit, koagülopati ve solunum problemleri yer alır. Pulmoner hemorajili bebeklerin tipik özellikleri, genellikle daha fazla ventilasyon desteği gerektiren, endotrakeal tüpten aniden başlayan kanama ile karakterize edilen aşırı prematüre bebeklerdir. Eğer pulmoner hemoraji devam ederse, bebekte apne, yaygın solukluk, siyanoz, bradikardi ve hipovolemik şoka bağlı hipotansiyon gelişebilir. Son derece erken doğan yenidoğanlarda %50'ye kadar ulaşan yüksek ölüm oranları bildirilmiştir ve şu anda yenidoğanlarda pulmoner hemoraji için kesin bir tedavi bulunmamaktadır; ancak birçok çalışma sağkalım oranlarını artıran tedavi yöntemleri tanımlamıştır (Özalkaya ve ark. 2015).

2.5. Bronkopulmoner Displazi

BPD, genellikle prematüre doğan ve uzun süreli mekanik ventilasyon ya da oksijen tedavisi alan bebeklerde görülen kronik bir akciğer hastalığıdır. BPD, akciğerlerin yapısal olarak tam olarak gelişmemiş olması ve tedaviye bağlı gelişen hasarlar sonucu ortaya çıkar. Hastalık, özellikle doğumdan önce akciğerlerin tam olarak gelişmemiş olduğu bebeklerde daha yaygındır ve yaşamın ilk birkaç yılını etkileyebilir (Caka ve Yalçın 2020).

BPD, genellikle erken doğan bebeklerde görülür, çünkü bu bebeklerin akciğerleri doğum öncesinde tam gelişmemiştir. Bu durum, doğum sonrası oksijen tedavisi ve/veya mekanik ventilasyon gibi tıbbi müdahalelere ihtiyaç duyulmasına yol açar. Bu tedaviler,

akciğer dokusunun normal gelişimini bozar. BPD, iki temel faktörün etkileşimiyle gelişir (Hwang ve Kavanagh 2016).

- Yetersiz akciğer gelişimi: Prematüre doğmuş bebeklerin akciğerleri, yeterince olgunlaşmamış olup, doğumdan önce alveoller ve bronşiyoller gelişimini tamamlamamıştır (Hwang ve Kavanagh 2016).
- Mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisinin etkileri: Uzun süreli oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon, akciğer dokusunda inflamasyona, hücresel hasara ve fibrozise yol açabilir. Bu, akciğerlerin elastikiyetini kaybetmesine ve hava yollarında daralmaya neden olabilir (Hwang ve Kavanagh 2016).

Bu iki faktör birleştiğinde, BPD'nin klinik belirtileri olan solunum güçlüğü, düşük oksijen seviyeleri ve sürekli solunum desteği ihtiyacı ortaya çıkar (Hwang ve Kavanagh 2016).

BPD'li bebeklerin akciğerlerinde, alveollerin gelişimindeki aksama ve hava yollarının daralması gibi yapısal değişiklikler nedeniyle, solunum fonksiyonları bozulur. Bu, uzun vadede şunlara yol açabilir (Hwang ve Kavanagh 2016):

- Kronik solunum problemleri: Hırıltı, astım benzeri semptomlar, solunum yolu enfeksiyonları ve solunum yetersizliği görülebilir.
- Azalmış akciğer kapasitesi ve fonksiyonu: Akciğerler yeterince büyüyüp gelişmediği için, oksijen alımı ve karbondioksit atımı zorlaşır, bu da solunum problemleri ve oksijen tedavisi ihtiyacı yaratır.
- Hava yolu daralması: Akciğerin hava yollarındaki iltihaplanma ve daralma, bu bebeklerin yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde astım gibi kronik hava yolu hastalıklarına yatkın olmalarına neden olabilir.

BPD'li bebekler, akciğerlerin normal gelişimi engellendiği için daha düşük bilişsel ve motor gelişim gösterme eğilimindedirler. Bu gelişimsel gecikmelerin bazı nedenleri (Hwang ve Kavanagh 2016):

- Bilişsel gelişim: Hipoksi, tedavi süreçleri ve hastaneye yatış sürelerinin uzamasına, beyin gelişiminin olumsuz yönde etkilenmesine ve bu da bilişsel geriliğe neden olabilir.
- Motor gelişim: Solunum problemleri, hareketliliği kısıtladığı ve fiziksel aktiviteleri engellediği için motor gelişimi olumsuz etkiler.
- Büyüme geriliği: Uzun süreli oksijen tedavisi ve hastane yatışı, beslenme problemleri yaratabilir ve bu da büyüme geriliğine yol açabilir.

Tedavi ve yönetim, oksijen ve ventilasyon desteği ile yapılırken, erken müdahale ve uzun dönem takip, bu çocukların yaşam kalitesini iyileştirmek için büyük önem taşır (Ghosh ve Alvarado 2014).

2.6. Patent Duktus Arteriozus

PDA, doğumsal kalp hastalıklarından biri olup, doğumdan sonra normalde kapanması gereken bir damar olan duktus arteriozusun kapanmaması durumudur. Bu damar, fetal hayatta, kanın akciğerlerden geçmeden doğrudan aortaya geçmesini sağlar. Doğum sonrası akciğerlerin oksijen alışverişinin başlamasıyla birlikte, bu damar normalde kapanmalıdır; ancak bazı bebeklerde doğumdan sonra duktus arteriozus kapanmaz ve bu duruma "patent duktus arteriozus" denir (Erdeve ve ark. 2020).

PDA prematüre bebeklerde daha sık görülür. Prematüre bebeklerde bu kapanma süreci genellikle daha uzun sürebilir veya hiç gerçekleşmeyebilir. Özellikle daha erken doğmuş bebeklerde, duktus arteriozusun kapanmama oranı daha yüksektir. Duktus arteriozus doğumdan sonra kapanmadığında, kalp damar sistemi üzerinde bazı etkiler ortaya çıkabilir. Bu durumda, aorta ve pulmoner arter arasındaki açıklık, oksijenli kanın akciğerlere geri dönmesine neden olabilir. Sonuç olarak, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi çeşitli kalp problemlerine yol açabilir (Erdeve ve ark. 2020).

- Küçük PDA'lar genellikle belirgin semptomlara yol açmaz ve bazen sadece kardiyak üfürüm ile fark edilir.
- Büyük PDA'lar ise kan akışını ciddi şekilde etkileyebilir, kalbin sağ tarafının büyümesine ve pulmoner hipertansiyona yol açabilir.

PDA'nın semptomları, açıklığın büyüklüğüne ve kalbin nasıl etkilendiğine bağlı olarak değişebilir. Semptomlar şunlar olabilir:

- Hızlı nefes alıp verme
- Beslenememe veya kilo alamama
- Yorgunluk veya halsizlik
- Çarpıntı
- Özellikle akciğer enfeksiyonlarına yatkınlık

PDA genellikle doğumda yada bebeklik döneminde yapılan fizik muayene ve ileri görüntüleme yöntemleri (Ekokardiyografi) ile teşhis edilir.

PDA'nın tedavisi, açıklığın boyutuna, semptomların şiddetine ve diğer kalp sorunlarına bağlıdır. Tedavi seçenekleri şunlar olabilir:

- İlaç tedavisi: Prostaglandin sentez inhibitörleri, PDA'nın kapanmasını sağlayabilir.
- Endovasküler işlem: Daha büyük PDA'lar için, damar içerisinden girilerek açıklığı kapatmak amacıyla özel bir cihaz yerleştirilebilir.
- Cerrahi müdahale: Eğer diğer tedavi yöntemleri etkili olmazsa, PDA'nın cerrahi olarak kapatılması gerekebilir.

PDA, zamanında tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonlara yol açabilir; ancak, doğru tedavi ile çoğu bebek ve çocuk tamamen iyileşebilir (Erdeve ve ark. 2020).

2.7. Nekrotizan Enterokolit

NEK yenidoğan döneminde en sık görülen gastrointestinal problemdir. Esas olarak prematüre bebeklerde görülmekle birlikte, NEK gelişen bebeklerin %10'unu term bebekler oluşturmaktadır. NEK insidansı doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır (Lee ve Polin 2003). Tutulum bölgesi sıklıkla terminal ileumdur. İntestinal iskeminin başlamasında tetiği çeken faktörlerin neler olduğu henüz tam açıklık kazanmamıştır; ancak en önemli sebebin intestinal iskemi olduğu düşünülmektedir (Oygür 2004).

NEK'in gelişmesine yol açan faktörler henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, bazı temel faktörler öne çıkmaktadır (Maayan-Metzger ve ark. 2004):

- Bağırsak gelişiminin tamamlanmamış olması: Prematüre bebeklerin bağırsakları, bağışıklık sistemi ve sindirim sistemi daha az gelişmiş olduğundan, mikroorganizmalara karşı daha duyarlıdırlar.
- İnflamasyon ve mikrobiyota değişiklikleri: Bağırsaklardaki mikrobiyotanın dengesizliği ve aşırı çoğalan bakteriler, bağırsakta iltihaplanmayı tetikleyebilir.
- Düşük doğum ağırlığı ve diğer risk faktörleri: Prematüre doğan, düşük doğum ağırlıklı bebeklere ek olarak duktus arteriozus gibi kardiyovasküler problemler bağırsaklara kan akışını etkileyebilir ve iskemik hasara neden olabilir.
- Enteral beslenme: Anne sütü yerine formül mama ile beslenmek, bağırsak duvarını korunmasına katkı sağlayacak faydalı bakterilerin eksikliğine yol açabilir.

NEK tanısı klinik belirtiler ve görüntüleme yöntemlerine dayanır (Maayan-Metzger ve ark. 2004):

- Fizik muayene: Batın distansiyonu, batında hassasiyet ve gerginlik, şüpheli bir NEK vakasını gösterebilir.
- Direkt grafi: Karındaki hava birikintileri ve bağırsak duvarındaki bozulmaların göstergesi olan pneumatosis intestinalis gibi bulgular saptanabilir. Ayrıca bağırsak perforasyonu görülebilir.
- Kan tetkikleri: Lökositoz, enfeksiyon veya inflamasyonu gösterir (Maayan-Metzger ve ark. 2004).

NEK tedavisi, hastalığın şiddetine ve bebeğin genel durumuna göre değişir. Temel tedavi yaklaşımları şunlardır (Maayan-Metzger ve ark. 2004):

1- Medikal Tedavi:

- Enteral beslenmenin durdurulması: Bağırsaklardaki iltihaplanma ve hasarın iyileşmesine yardımcı olur.

- Antibiyotik tedavisi: Enfeksiyon kontrolü için geniş spektrumlu antibiyotikler verilir; çünkü NEK'in gelişiminde bakteriyel enfeksiyonlar önemli bir rol oynar ve bu tedavi, potansiyel enfeksiyonları kontrol altına almak için gereklidir.
- 2- Destek tedavisi: Sıvı dengesinin korunması, kan basıncının izlenmesi, oksijen desteği sağlanabilir.
 - 3- Cerrahi Müdahale: Eğer NEK ilerler ve bağırsakta perforasyon veya nekroz gelişirse, cerrahi müdahale gerekebilir. Bu, enfekte dokunun çıkarılmasını veya perforasyon olan bölgenin onarılmasını içerebilir.
 - 4- Destekleyici Bakım: NEK tanısı konan bebekler genellikle yoğun bakım ünitesinde izlenir. Beslenme, solunum desteği, sıvı elektrolit dengesi ve enfeksiyon yönetimi gibi destekleyici tedaviler uygulanır (Maayan-Metzger ve ark. 2004).

2.8. İntrakranial Kanama

Neonatolojideki gelişmeler sonucunda, ÇDDA'lı prematüre bebeklerin sağkalım oranları yaklaşık %70'lere çıkarken İKK, mortalite ve morbiditede önemli bir yer tutmaktadır. Otuzuncu gebelik haftasından önce doğan bebeklerde İKK sıklığı %10–20 iken, 750 gram altı doğumlarda ciddi İKK %35–45'lere kadar çıkmaktadır (Özek ve Gülcan 2020).

Yenidoğanlarda İKK gelişme riski, bazı faktörlere bağlı olarak artabilir:

- Prematürite: Prematüre bebeklerde İKK, özellikle 32. haftadan önce doğanlarda daha yaygındır.
- Doğum tramvası: Uzun ve zorlu doğum, vakum ya da forseps kullanımı gibi doğum sırasında yaşanan tramvalar risk faktörüdür.
- Kan basıncında ani değişiklikler: Yenidoğanların damar yapıları ve beyin kan damarları zayıf olduğundan, kan basıncındaki ani değişiklikler kanamaya yol açabilir.
- Anemi: Anemi durumunda beyin damarları daha hassas hale gelebilir.

- Vasküler yapısal bozukluklar: Yenidoğanların beyin damarlarında doğuştan gelen yapısal sorunlar da kanama riskini artırabilir.

Yenidoğanlarda intrakranial kanamanın belirtileri şunlar olabilir:

- Ani nörolojik değişiklikler, örneğin şiddetli beyin fonksiyonu bozuklukları.
- Uyanıklık seviyesinde değişiklikler.
- Solunum zorlukları veya anormal solunum paterni.
- Anormal vücut hareketleri, nöbet veya kas tonusunda değişiklikler.
- Fontanelde şişlik veya gerginlik.
- Dönemsel göz kasılması ve göz hareketlerinde anormallikler.

İKK tanısı, genellikle aşağıdaki yöntemlerle konur (Özek ve Gülcan 2020):

- Transfontanel ultrasonografi: Prematüre bebeklerde ilk tanıyı koymada kullanılan en yaygın ve güvenilir testtir.
- Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme: Daha ayrıntılı bilgi ve takip gerektiren durumlarda kullanılır.

İKK tedavisi, kanamanın şiddetine ve beyin üzerindeki etkilerine bağlıdır:

- İzlem ve destek tedavisi: Hafif kanamalarda genellikle izlem ve destek tedavisi yeterli olabilir.
- Cerrahi müdahale: Şiddetli kanamalarda, kanamanın boşaltılması veya intrakranial basıncın düşürülmesi için cerrahi müdahale gerekebilir.
- Farmakolojik tedavi: Beyin ödemi ve yüksek kan basıncını kontrol altına almak için ilaçlar kullanılabilir.

İKK'nın prognozu, kanamanın türüne, şiddetine ve beyin üzerindeki etkilerine bağlı olarak değişir. Hafif kanamalar genellikle düşük riskle sonuçlanırken, şiddetli

intraventricüler kanamalar nörolojik sorunlara, gelişimsel geriliklere ve hatta kalıcı beyin hasarına yol açabilir (Özek ve Gülcan 2020).

2.9. Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis, hayatın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik işaret ve bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendromdur. Neonatoloji alanında yaşanan gelişmelere rağmen hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sepsise ait özgül bulguların olmaması ve yenidoğan döneminde sık karşılaşılan enfeksiyon dışı klinik durumların da benzer bulgulara sebep olması tanının erken konulmasını ve tedavi başlanmasını zorlaştırmaktadır. Neonatal sepsiste risk faktörleri şunlardır (Satar ve ark. 2018);

- Prematüre doğum
- Maternal enfeksiyonlar
- Uzun süren doğum
- Doğum sırasındaki komplikasyonlar (örneğin, erken membran rüptürü)
- DDA
- Enfekte doğum kanalından geçiş

Yenidoğan sepsisi, başlangıçta nonspesifik belirtilerle başlayabilir ve hızla kötüleşebilir. Belirtiler arasında şunlar olabilir (Satar ve ark. 2018);

- Oral alım güçlüğü
- Hipertermi veya hipotermi
- Solunum problemleri
- Sarılık
- Aritmi
- Huzursuzluk

- Döküntü

Yenidoğan sepsisi tanısı koymak için, genellikle aşağıdaki testleri uygular:

- Kan kültürü: Enfeksiyona yol açan mikroorganizmaların tespiti için
- İdrar kültürü: Enfeksiyon kaynağını belirlemek için.
- Beyin omurilik sıvısı analizi: Menenjit gibi sepsisle ilgili beyin ve omurilik enfeksiyonları olup olmadığını kontrol etmek için.
- Röntgen veya ultrason: Enfeksiyonun yayılıp yayılmadığını görmek için.

Yenidoğan sepsisinin tedavisi acil ve agresif olmalıdır. Tedavi seçenekleri şunları içerebilir:

- Antibiyotikler: Genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlanır; ve kültür sonuçlarına göre değiştirilir.
- Antiviral veya antifungal tedavi: Eğer virüs veya mantar enfeksiyonu tespit edilirse, bu enfeksiyonlara yönelik tedavi yapılır.
- Destek tedavisi: Solunum desteği, sıvı tedavisi ve gerekirse beslenme desteği sağlanabilir.

Yenidoğan sepsisinin önlenmesinde, özellikle hamilelik sırasında annelerin sağlık durumunun izlenmesi önemlidir. Ayrıca, doğumda enfeksiyonların önlenmesi ve doğum sonrası hijyen kurallarına dikkat edilmesi de sepsisin önlenmesine yardımcı olabilir (Satar ve ark. 2018).

2.10. Apne

Prematüre apnesi, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebeklerde sıklıkla karşılaşılan bir durum olup, solunumun 15-20 sn'den daha fazla durması ya da daha kısa süreli solunum kesintisine oksijen saturasyon düşüklüğü ve/veya bradikardinin eşlik etmesi olarak tanımlanır. Gebelik haftası 28 haftanın altında doğan bebeklerin hemen tümünde apne görülürken, gestasyon haftası büyüdükçe apne sıklığı azalmaktadır. Prematüre doğumun getirdiği nörolojik immatürite ile birlikte apne nedeniyle araya giren hipoksemi ve bradikardi atakları, bu bebeklerde nörolojik hasarlanma riskini artırmakta ve

uzun dönemde; serebral palsy, gelişimsel koordinasyon bozukluğu, bilişsel ve davranışsal bozukluklar, BPD ve ROP gibi morbiditelere sebep olabilmektedir (Mishra ve ark. 2008).

Prematüre apnesinin temel sebebi, prematüre bebeklerin merkezi sinir sistemlerinin (özellikle beyin sapı) immatür olmasıdır. Beyin sapı, solunumun otomatik olarak kontrol edilmesinden sorumludur. Prematüre doğmuş bebeklerin bu bölgesi tam olarak olgunlaşmadığı için solunum merkezlerinin düzgün çalışması zor olabilir. Bununla birlikte, apneye yol açabilecek diğer faktörler şunlardır (Mishra ve ark. 2008):

- Solunum kaslarının gelişim eksiklikleri: Prematüre bebeklerin diyafram kasları ve diğer solunum kasları tam olarak gelişmemiş olabilir.
- Solunum yollarındaki immatürite: Akciğerlerde yeterince sürfaktan bulunmaması, solunum güçlüklerine yol açabilir.
- Reflekslerin gelişmemiş olması: Normalde, bir bebek nefes almayı bıraktığında, beyin solunumu başlatmak için sinyaller gönderir; fakat prematüre bebeklerde immatüriteye bağlı ileti aksaklıkları olabilir.
- Vücut sıcaklığının dengesizliği: Soğuk ortamlar prematüre bebeklerde apne ataklarını tetikleyebilir, çünkü bu bebeklerin vücut sıcaklığını düzenlemesi zor olabilir (Mishra ve ark. 2008).

Prematüre apnesi, genellikle 20 saniyeden uzun süreli nefes almayı durdurma atakları ile kendini gösterir. Bu ataklar genellikle uyku sırasında görülür. Belirtiler şunlar olabilir;

- Apne ve ardından hızlı nefes alma veya yavaş solunum
- Siyanoz, özellikle ağız çevresinde ve parmak uçlarında
- Dispne
- Bradikardi (Mishra ve ark. 2008).

2.11. Yenidoğan Hipoglisemisi

Hipoglisemi yenidoğanların en sık görülen metabolik sorunudur. Sağlıklı yenidoğanların çoğunda, yaşamın ilk saatlerinde metabolik adaptasyon süreci ile ilişkili

olarak kan glukozunda düşüş gözlemlenebilir (Cornblath ve ark. 2000). Endojen kaynakların devreye girmesiyle sağlıklı yenidoğanlarda dekompanse edilebilen bu durum, uzaması ya da tekrarlaması halinde, serebral zedelenme riski oluşturabileceği için hipoglisemi riski taşıyan yenidoğanların tespit edilmesi ve taranması ciddi önem teşkil etmektedir (Duvanel ve ark. 1999).

Yenidoğan hipoglisemisi, çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Bu faktörler arasında:

- Prematürite: Prematüre bebeklerde kan şekerinin düzenlenmesi term bebeklere göre çok daha zor olmaktadır.
- DDA: DDA'ya sahip bebeklerde, glikojen depoları daha azdır. Bu da kan şekeri düşüşlerine yol açabilir.
- Maternal diyabet: Diyabeti olan anne bebekleri yüksek insülin seviyeleriyle doğabilirler. Bu durum, doğum sonrası bebekte hipoglisemiye yol açabilir.
- Gebelik sırasında annenin beslenme eksiklikleri: Anne yeterli beslenmiyorsa, bebeğe yeterli glukoz geçişi sağlanamayabilir.
- Postmatürite: 42 hafta ve üzeri doğan bebeklerde de bazen hipoglisemi görülebilir.
- Bebekte metabolik hastalıklar: Doğal şeker düzenleme sistemleri, bazı genetik hastalıklar nedeniyle düzgün çalışmayabilir.
- Beslenme eksiklikleri ve düzensizlikleri: Bebek yeterince sıvı veya besin alamadığında kan şekeri düşebilir.

Yenidoğan hipoglisemisi belirtileri genellikle çok spesifik olmayabilir ve başka hastalıklarla karışabilir.

Yenidoğan hipoglisemisi tedavi edilmezse, bebekte ciddi sağlık sorunlarına, beyin hasarına ve hatta ölüme yol açabilir. Tedavi, hipogliseminin şiddetine ve nedenine bağlı olarak değişebilir (Aliefendioğlu ve ark. 2018).

2.12. Hipotermi

Neonatal hipotermi, yenidoğan bebeklerin vücut sıcaklıklarının normalin altına düşmesi durumu olarak tanımlanır. Normal vücut sıcaklığı 36.5-37.5 °C arasında olmalıdır. Hipotermi, bebeklerin vücut sıcaklığının bu aralığın altına düşmesiyle ortaya çıkar. Özellikle doğum sonrası ilk saatlerde bebeklerin vücut ısısını koruma yetenekleri sınırlıdır, bu da onları hipotermiye karşı daha hassas hale getirir. Prematüre yenidoğanlarda hipotermi riski term yenidoğanlara göre daha da fazladır. Hipotermiye müdahale edilmezse tüm vücutta soğukluk, emmede/aktivitede azalma ve zayıf ağlama ortaya çıkar. Hipoglisemi, hipotalamik/oto-nomik santral patolojiler, enfeksiyonlar, endokrin/metabolik hastalıklar, santral sinir sisteminde depresyon ve kalori alımında azalma hipotermi ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Hipotermisi olan yenidoğan bebek, mümkün olan en kısa sürede ancak çok hızlı olmadan ısıtılmalıdır (Callanan 2003).

2.13. Prematüre Retinopatisi

ROP prematüre bebeklerde görülen, retinanın damarsal yapılanmasında patolojik gelişim ile seyreden bir hastalıktır. İlk olarak Terry tarafından 1942 yılında "retrolental fibroplazi" terimi kullanılarak tanımlanmıştır (Terry 1942). Bu yıllarda yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımı prematüre bebeklerde sağkalımı arttırmış; ancak retinopatiye bağlı körlük olguları da hızla artmıştır. Bu dönem birinci ROP epidemisi olarak adlandırılmaktadır; ve en önemli neden hiperoksidir. Bu gözlemin bilimsel olarak da kanıtlanması sonrası oksijen kullanımına sekonder gelişen körlük olguları azalmış; ancak mortalite ve serebral felç oranları artmıştır. Daha sonra 1960'lı yıllarda monitorizasyon yöntemlerinin gelişmeye başlamasıyla oksijenin kontrollü kullanımı mümkün olmuş ve yenidoğan yoğun bakımında da ilerlemeler kaydedilmiştir. Bunun sonucunda giderek daha küçük ve immatür bebeklerin yaşamaya başlaması ile ROP körlükleri tekrar görülmeye başlanmıştır. Bu dönem ikinci ROP epidemisi olarak adlandırılmaktadır. Sonraki yıllarda ise ROP olgularının erken tanınması, tedavisinin mümkün olması ve yenidoğan bakımındaki gelişmeler ile ROP körlükleri azalmıştır (İnce 2020b). ROP şiddetli görme bozukluğu ya da körlük ile sonuçlanabilmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı körlüğün en önemli sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (Li ve ark. 2013). DDA, düşük gestasyonel yaş ve oksijen tedavisi ROP gelişimi ile ilişkili başlıca risk etmenleridir. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası düştükçe ROP insidansı anlamlı ölçüde artmaktadır (Hellstrom ve ark. 2013).

Bu en önemli iki risk faktörüne ek olarak diğer risk faktörleri şunlardır (Bas ve ark. 2018);

- Oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu
- PDA, RDS
- Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni, kan gazında ani dalgalanmalar
- Asfiksi, hipotermi, metabolikasidoz
- Mekanik ventilatör tedavisi
- BPD
- Sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları
- İKK
- Kan transfüzyon sayısı
- Hiperglisemi/insülin kullanımı
- Prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı
- Postnatal tartı alımının yavaş olması
- Çoğul gebelik

2.13.1. Sıklık

ROP gelişmiş ülkelerde çoğunlukla <32 hafta veya <1500 gram, özellikle de <28 hafta veya <1000 gram doğan prematüre bebeklerde görülürken, gelişmekte olan ülkelerde 34.haftaya kadar ileri evre ROP gelişimi bildirilmektedir. Türk Neonatoloji Derneği (TND) tarafından yapılan çok merkezli çalışmada ≤ 32 hafta doğan bebeklerde herhangi bir evredeki ROP sıklığı %32.9, 33-35 hafta arasında doğanlarda %6.1 olarak bildirilmiştir (İnce 2020b).

2.13.2. Fizyopatoloji

Gestasyonun 16. haftasına kadar kan damarı içermeyen retinada 15-18. haftalarda vaskülarizasyon optik diskte başlar ve periferde doğru ilerler. Vaskülarizasyon yaklaşık olarak gestasyonun 32-36. haftalarında nazal retinada, 40. haftada ise temporal retinada tamamlanır; ancak bazen tamamlanma postkonsepsiyonel 48-52 haftaya kadar gecikebilir (İnce 2020b).

ROP, prematüre doğan bebekte retinanın normal vasküler gelişiminde duraklama ile başlar. Faz 1 olarak adlandırılan bu dönemde vasküler büyümeyi duraklatan en önemli neden eritropoietin ve vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) baskılayan bir hiperoksi durumudur. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yokluğu ve postnatal büyüme geriliği de vasküler gelişimin durmasında etkilidir. Bu dönemi izleyen Faz 2'de metabolik olarak aktif; ancak vaskülarizasyonu tamamlanmamış olan retina, oksijen gereksinimi karşılanamadığından hipoksik kalır. Hipoksinin tetiklemesiyle artan VEGF, eritropoietin ve IGF-1 gibi büyüme faktörleri neovaskülarizasyonu başlatır. Yeni oluşan bu damarlar retinanın vasküler ve avasküler sınırında çoğalarak vitreusa doğru ilerler ve bu durum fibröz ve glial dokuda artma, kanama traksiyon ve retina dekolmanı ile sonuçlanır (İnce 2020b).

2.13.3. Sınıflandırma

ROP sınıflandırılması ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) olarak önerilen sınıflamaya göre yapılır. Bu sistemde kullanılan dört kriter, retinopatinin yerleşimi, derecesi, yayılımı (saat kadranlarına göre) ve ek patoloji varlığıdır (İnce 2020b).

Optik sinirin merkez olduğu Zon 1, Zon 2, Zon 3 olarak arka kutuptan periferde doğru üç bölgeye ayrılır (Koç ve ark. 2018).

Zon 1: Göz arka kutbunun santral zonu. Yarı çapı optik sinir-maküla mesafesinin iki katı olan dairesel alan

Zon 2: Yarı çapı optik sinir-nazal ora serrata mesafesi kadar olan dairesel alan

Zon 3: Temporal alandaki hilal şeklindeki bölge

Vasküler proliferasyon derecesine göre (Koç ve ark. 2018);

Evre 1: Vasküler ve avasküler retina sınırında demarkasyon hattı

Evre 2: Yüzeyden kabarık yapı (sırt, ridge)

Evre 3: Vitreusa doğru fibrovasküler proliferasyon

Evre 4: Kısmi retina dekolmanı (4A: Maküla tutulumu yok, 4B: Maküla tutulumu var.)

Evre 5: Total retina dekolmanı

Yayılm: Retinal yüzey saat kadrana benzer şekilde 30°'lik sektörlere bölünür. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı saptanabilir. Sektörler arasında hastalığın evreleri değişiklik gösterebilir (Koç ve ark. 2018).

Agresif posterior ROP: Arka kutup damarlarında belirgin kıvrımlanma ve dilatasyon ile karakterize, evresi zor saptanan, hızla evre 5'e ilerleyebilen agresif bir form (Koç ve ark. 2018).

Plus ya da artı hastalık: Retinanın arka kutbundaki damarlarda, iki veya daha fazla kadranda kıvrımlanma ve dilatasyon olmasıdır. Bu bulgular ROP ağırlığının bir göstergesidir (İnce 2020).

Preplus hastalık: Artı hastalığı tanımlamak için yetersiz düzeyde dilate ve kıvrılmış damar yapısı (Koç ve ark. 2018).

Eşik hastalık (threshold): Zon I ya da zon II'de evre 3 ve artı hastalık varlığında, 5 ardışık saat kadranı ya da ardışık olmayan 8 saat kadranda tutulum olarak tanımlanır (Koç ve ark. 2018).

Eşik öncesi hastalık (pretreshold): Zon I'de eşik hastalık olmayan herhangi bir evrede ROP (Koç ve ark. 2018).

Zon II'de evre 2 ROP ve artı hastalık

Zon II'de evre 3 ROP

Zon II'de eşik hastalıktan daha az sektör tutulumlu evre 3 ROP ve artı hastalık

Yüksek riskli eşik hastalık:

Zon I'de herhangi bir evrede artı hastalık

Zon I'de evre 3 ROP (artı hastalık var ya da yok)

Zon II'de evre 2 ya da evre 3 ROP ve artı hastalık

2.13.4. İzlem

TND, uluslararası kılavuzları ülkemiz koşullarına ve ulusal verilere göre değerlendirerek ulusal bir tarama programı önermiştir. Buna göre gestasyon yaşı ≤ 32 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan tüm prematüre bebekler ile gestasyon yaşı > 32 hafta veya doğum ağırlığı > 1500 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış ya da bebeği izleyen hekimin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü prematüre bebeklerin taranması gereklidir. İlk göz muayenesi 27 haftadan küçük bebeklerde postkonsepsiyonel 31. haftada, 27 hafta ve üzerinde doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılır. Muayeneler ROP gerileyene ve retina vaskülarizasyonu tamamlanana kadar devam eder (İnce 2020b).

2.13.5. Tedavi

Standart tedavi lazerfotokoagülasyondur. Son yıllarda anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonu başka bir tedavi seçeneği olarak uygulanmaya başlanmıştır (İnce 2020b).

2.13.5.1. Durdurucu Tedavi

Lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Tedavide amaç avasküler periferik retina alanlarının ablasyonudur. Bu işlem diod lazerfotokoagülasyon ile gerçekleştirilir. Lazer tedavisi, ROP gelişen damarların üzerine değil, bu damarların önündeki tüm avasküler alanlara uygulanır. Retinal ablasyon tedavisi “eşik hastalık” ve yüksek riskli “eşik öncesi” hastalıkta endikedir. ROP'ta lazer fotokoagülasyon ölçütleri çok merkezli “Early Treatment for Retinopathy of Prematurity” (ETROP) çalışma grubu tarafından belirlenmiştir. Bu ölçütlerde yüksek risk taşıyan eşik öncesi ROP bulguları da dikkate alınmıştır. Erken tedavinin görme keskinliğini artırdığı ve olumsuz yapısal sonuçları azalttığı bildirilmiştir Agresif posterior ROP olgularında mümkün olan en kısa süre içerisinde, agresif olmayan durumlarda ise 48-72 saat içerisinde tıbbi girişimlere

başlanılmalıdır. ETROP ölçütlerine göre tedavi gerektiren durumlar şunlardır (Koç ve ark. 2018);

- Zon I’de evre 1 ya da evre 2 ROP ve artı hastalık
- Zon I’de evre 3 ROP
- Zon II’de evre 2 ya da evre 3 ROP ve artı hastalık

Lazer tedavisi sonrası ağrı, apne, bradikardi, kemozis, vitreus içi hemoraji, enfeksiyon, iris ve lens yanıkları, katarakt, posterior sineşi, glokom, görme keskinliğinde ve sıklıkla görme alanında azalma görülebilir. Katarakt diod lazer tedavisi uygulanan vakalarda argon lazer tedavisi uygulanan vakalara göre daha az görülür. Özellikle APROP vakalarında uygulanan yoğun lazer sonucu ender olarak hipotoni ile seyreden ön segment iskemisi de gelişebilir. Bu komplikasyon gözün kaybına yol açabilecek ciddi bir sorundur. Lazer tedavisine rağmen bazı hastalarda retina dekolmanı gelişerek evre 4’e ilerleme ortaya çıkabilir. Vitreus hemorajisi olan ya da vitreus içinde beyaz fibröz yapıların olduğu durumlarda retinal ayrılma riski artar (Koç ve ark. 2018).

2.13.5.2. Anti-VEGF Ajanlar

Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) ve Aflibercept (Eylea®), anti-VEGF ajanlar olup ROP tedavisinde alternatif bir yöntemdir. İntravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Anti-VEGF ajanlar erişkinlerde birçok retinal vasküler patolojide kullanılmakla birlikte en sık makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklıkları ve prematürelde ROP tedavisinde kullanılmaktadır (Koç ve ark. 2018).

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. Olası dezavantajları ise serum VEGF düzeylerinde geçici düşme, beyin, akciğer ve böbrek hasarıdır. Ayrıca normal retinal vaskülarizasyonu bozabilir (Koç ve ark. 2018).

Anti-VEGF’lerle ilgili tüm bu bilinmeyenlere rağmen bu ajanların kullanımının ön planda tutulabileceği klinik durumlar aşağıda sıralanmıştır (Koç ve ark. 2018);

- Zon I yada posterior zon II’de ROP

- APROP

- Makülanın halen vaskülarize olmadığı (immatür maküla) durumlar: Makülanın lazer tedavisinden kaçınmak için

- Retinanın görülmesini zorlaştıracak durumları varlığı: Pupil dilatasyonunun yetersiz olması, korneal opasite, vitreusun hemorajik/bulanık olduğu durumlar

- Genel durumu laser tedavisini kaldıramayacak kadar sorunlu olan bebekler

2.13.5.3. Cerrahi Girişim

ROP subtotal ya da total dekolmana (evre 4, evre 5) ilerlerse retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için vitreoretinal cerrahi girişimler yapılır. Vitrektomi, vitreusun cerrahi olarak uzaklaştırılmasını takiben retina üzerinde traksiyona neden olan fibrovasküler dokunun eksizyonudur. Retinanın rahatlatılması ve tekrar yatışmasını sağlayan bir tekniktir. Retinanın çok anteriora sürüklendiği durumlarda, retinal yatışmayı sağlamak için bazen lens feda edilebilir. Tedavi başarılı olsa bile birçok hastada zayıf görme ya da körlük gelişebilir. Evre 4A'da gerek anatomik gerek görme fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar alınabilirken, evre 4B ya da evre'5 te başarı oranları çok düşüktür. Özellikle evre 5'te çoğu zaman cerrahi önerilmez; ancak bilateral ve çok yeni evre 5 olmuş vakalarda en azından tek göze bir şans verilebilir. Evre 4A'da gerek anatomik gerek görme fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar alınabilirken, evre 4B yada evre'5 te başarı oranları çok düşüktür. Az sayıda evre 5 hastada ambulatuvar görmeye ulaşmak mümkün olabilmektedir (Koç ve ark. 2018).

2.13.6. Prognoz

Hastalığın seyri değişken olup; zon I başlangıçlı, hızlı seyirli hastalık, "artı" hastalık ve retina dekolmanı kötü prognoz belirtileridir. Zon II başlangıçlı ve yavaş seyirli hastalık genellikle tam iyileşme ya da parsiyel retinal skar ile sonuçlanır. Bu süreç bir yıl kadar sürebilir. Zon III başlangıçlı olanlar en iyi prognozu gösterir ve tam iyileşme görülür (Schaffer ve ark. 1993).

Yedi yüz atmış altı hastanın izlendiği bir çalışmada, hastaların %90'ında ROP gerilemesinin ortalama postmatür 38-44. haftalarda olduğu saptanmıştır. Zon II'den zon III'e gerileyen hastaların %99'unda prognozun çok iyi olduğu ve zon III'e sınırlı

durumlarda parsiyel ya da total retinal dekolmanının olmadığı bildirilmiştir (Repka ve ark. 2000).

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 (Cats ve Tan 1989). Hafif ROP gelişen (evre 1 ya da artı hastalığın eşlik etmediği evre 2) ve retinada skar dokusu olmayan bebeklerde miyopi, şaşılık, nistagmus ve ampliyopi term bebeklerle kıyaslandığında daha fazladır (Schaffer ve ark. 1993). Ciddi ROP gelişen ve/ya da tedavi gören hastalarda glokom, retina dekolmanı, nistagmus, katarakt, optik atrofi, makuler problemler, mikro kornea, fitizis bulbi, kırma kusurları gibi oftalmolojik morbiditeler gelişebilir (Davitt ve ark. 2009).

Prematüre doğan tüm bebekler okul öncesi döneme kadar görme, kırma kusuru, şaşılık açısından izlenir. Taburculuk sonrası izlem planı detaylı anlatılmalı ve ailenin bilgilendirildiği hasta dosyasına kayıt edilmelidir (Koç ve ark. 2018).

2.14. Wnt/ β -Katenin Sinyal Yolağının Retinopati ile İlişkisi

Wingless-related integration site (Wnt) proteinleri, ligand görevi gören ve hücre çoğalması, hücre göçü, hücrenin yaşam süresinin belirlenmesi ve embriyogenezde rol oynayan sinyal yollarına aracılık eden sistein açısından zengin glikoproteinlerdir. Salgılanan Wnt'lerin spesifik reseptör komplekslerine bağlanarak sinyal yollarını aktive eder ve alıcı hücrelere spesifik talimatlar iletir. Wnt ile aktive edilen sinyal yolları, kanonik Wnt sinyal yolu, kanonik olmayan düzlemsel hücre polaritesi yolu ve Wnt/ Ca^{2+} yolu olarak ayrılabilir. Kanonik Wnt sinyal yolu, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve oküler hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda en çok çalışılmış ve en iyi karakterize edilmiş olanıdır (Zeng ve ark. 2005).

Kanonik Wnt sinyal yolu, Wnt ligandları, Frizzled (Fzd) reseptörleri ve LRP5/6 gibi yardımcı reseptörlerin oluşturduğu korunmuş bir hücre içi sinyal yoludur. Wnt ligandlarının yokluğunda, çözünür sitoplazmik β -katenin, Kazein kinaz I α (CKI α) ve glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK3 β) gibi iki protein kinazı içeren yıkım kompleksi tarafından işaretlenir. Bu yıkım kompleksi, adenomatöz polipozis koli (APC) adlı iskele proteinine bağlanarak β -katenin'in sürekli olarak parçalanmasını sağlar (Logan ve Nusse, 2004). APC, β -katenin'in toplanması ve sabitlenmesi için gereklidir, GSK3 β ve CKI α ise

β -katenin'in N-terminusunu fosforile eder (Zeng ve ark. 2005). Bu süreç, β -katenin'in sürekli olarak fosforile edilmesine ve proteazomal yıkımına yol açar (Liu ve ark. 2002).

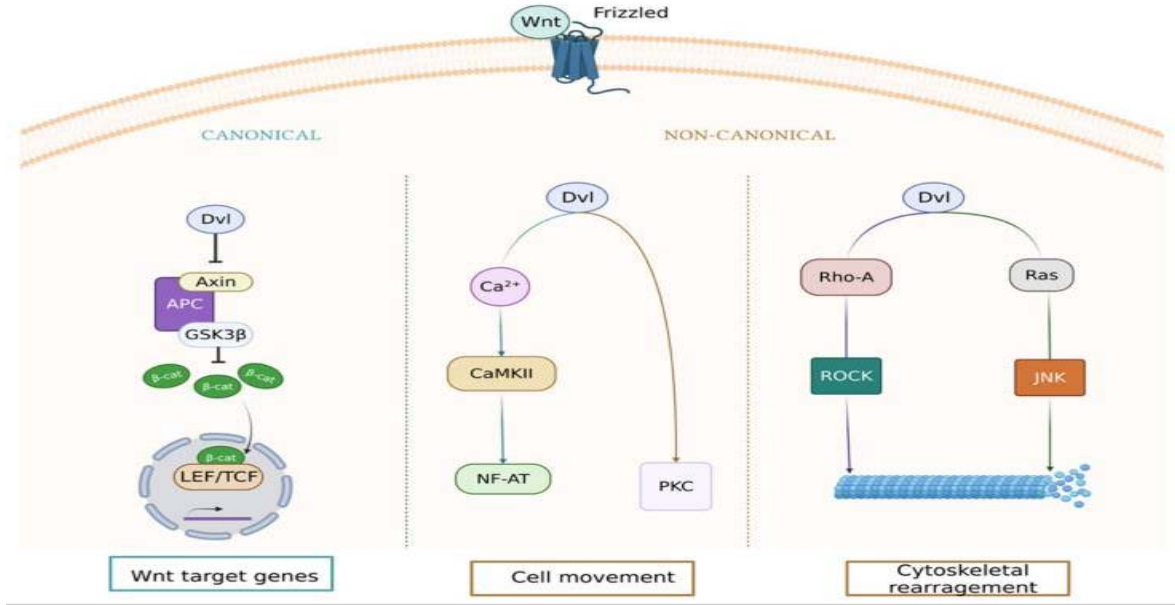
Kanonik Wnt yolunun aktivasyonu, Wnt ligandlarının, Fzd ailesinin üyeleri ve LRP5/6 gibi yardımcı reseptörleri içeren hücre yüzeyindeki reseptör komplekslerine bağlanmasıyla başlar. Yapılan çalışmalar, *in vivo* ortamda Wnt-Fzd-LRP6 kompleksinin varlığını desteklemektedir (Bilic ve ark. 2007). Bu bağlanma, LRP5/6'nın sitoplazmik kuyruğunun fosforilasyonuna yol açar, bu da sinyal yolunun aktivasyonunun önemli bir aşamasıdır; ayrıca, Wnt-Fzd-LRP5/6 kompleksinin bağlanması, dishevelled (Dvl) proteinlerinin zarda toplanmasını ve fosforilasyonunu tetikler (Bilic ve ark. 2007). Dvl'nin aktivasyonu, yıkım kompleksinin parçalanmasını sağlar ve bu da β -katenin'in fosforilasyonunu engeller, böylece β -katenin stabilizasyonu sağlanır (Ikeda ve ark. 1998).

Bu süreçle birlikte, stabilize olan β -katenin sitoplazmada birikir; ve çekirdeğe taşınır. Nükleer β -katenin, T hücresi faktörü (TCF) ve lenfoid güçlendirici faktör (LEF) ailesine ait transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girer; ve Wnt sinyalleme hedef genlerinin transkripsiyonunu aktive eder (Korinek ve ark. 1997).

Tüm organlar oksijen ve besin için kan damarlarına bağımlıdır. Her organın damar yapısı yapısal ve moleküler olarak farklıdır. Organa özgü vaskülarizasyonun ve endotel hücre farklılaşmasının kontrolü hücre içi sinyal yolları tarafından kontrol edilir. En iyi bilinen vasküler sinyal yolları VEGF/VEGFR ve anjiyopietin/Tie2 olmasına rağmen, giderek artan sayıda yayın, Wnt sinyal yolunun vasküler gelişimde temel bir bileşen olduğunu göstermektedir. İşlev kaybı ve kazanımı deneysel modellerinden ortaya çıktığı üzere, Wnt sinyallemesi vasküler gelişime ve homeostaza katkıda bulunabilir (Sanabria-de la Torre ve ark. 2022).

Kanonik Wnt sinyal yolunun aktivasyonu, hedef genlerin transkripsiyonel aktivasyonu ile hücredeki çeşitli biyolojik değişikliklere yol açar. Bu hedef genler, hücre çoğalması, farklılaşma, apoptoz ve hücre kaderi belirlenmesi gibi önemli fizyolojik süreçleri etkiler (Chen ve Ma 2017).

Şekil 1’de Wnt sinyal yolağının çalışma şekli şematize edilerek anlatılmıştır.



Şekil 1. Kanonik ve kanonik olmayan Wnt sinyal yolları, bir Wnt ligandı Fzd reseptörüne bağlandığında aktive olur. Aktif kanonik yol, çekirdeğe taşınan ve transkripsiyon faktörü TCF/LEF koaktivatörü olarak hareket eden ve Wnt hedef genlerinin yukarı regülasyonuna yol açan β-katenin tarafından aracılık edilir. İki ana kanonik olmayan yol ise Wnt/kalsiyum ve Düzlemsel hücre polaritesi (PCP) yollarıdır. Wnt/kalsiyum yolunda, Wnt'nin Fzd'ye bağlanması, endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını tetikler. Bu süreç protein kinaz (PKC) ve Kalsiyum/Kalmodulin Bağımlı Kinaz II'yi (CaMKII) aktive eder, ardından aktive olan bu enzimler Dvl'yi harekete geçirir ve Dvl aktive T hücrelerinin nükleer faktörünü (NFAT) aktive eder. Wnt/PCP yolu ise Ras homolog aile üyesi (RhoA) ve Ras adı verilen GTPazlar aracılığıyla sinyal iletimini sağlar. Bu süreç, hücre iskeletini düzenleyen RhoA/Rho ilişkili Kinaz (ROCK) veya hücrel sinyalleri yönlendiren n-terminal kinaz (JNK) yolunun aktive olmasına neden olur. (Sanabria-de la Torre ve ark. 2022).

Öte yandan, Wnt yolu sağlıklı damar yapısının gelişimi ve sürdürülmesi için önemli bir role sahiptir (Marinou ve ark. 2012). Bu nedenle, Wnt yolu bozukluklarını içeren komplikasyonlar bozulmuş damarlanmaya neden olabilir. Wnt kanonik yolunun bileşenlerinin düzensizliği kardiyovasküler inflamatuvar hasara neden olur, hücrel plastisiteyi değiştirir, hücre içinde kolesterol birikimine neden olur ve osteofibrotik tepkilere yol açar (Gay ve Towler 2012). Ateroskleroz ve vasküler yaşlanmada Wnt sinyal yolağının etkisine dair kanıtlar artmaktadır (Catalano ve ark. 2020); ayrıca, endotel hücrelerinin anjiyojenik aktivitesi Wnt sinyallemeinden etkilenir. Endotel disfonksiyonu diyabetteki en erken ve en temel patolojik değişiktir. Wnt, Fzd ve follistatinle ilişkili protein (FRP) genleri endotel hücreler ve vasküler düz kas hücrelerinde aktif olarak

çalışır; ve gerekli proteinleri üretir. β -katenin neovasküler endotel ve neointimal düz kasta stabilize edilir. Wnt sinyal yolunun aktivasyonu damar yeniden şekillenmesine yol açabilirken, Wnt sinyallemesinin inhibisyonu damar gerilemesine yol açabilir. Aslında, asidik fibroblast büyüme faktörünün (aFGF) uygulanmasıyla Wnt/ β -katenin sinyal yolunun aktivasyonu diyabetik endotel disfonksiyonunu hafifletir. Rekombinant insan aFGF'si, Wnt yolağına müdahalesi nedeniyle diyabetik vasküler komplikasyonların etkili bir tedavisi olacaktır (Catalano ve ark. 2020). Tüm bunlara ek olarak, Wnt yolağı, hem metabolik değişikliklerde hem de kardiyovasküler remodelling ve yapısal değişikliklerde kalp hastalığının ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Buna göre, Wnt sinyal yolağının bileşenlerinin modifikasyonu, damarla ilgili hastalıkları tedavi etmek için olası bir terapötik stratejidir (Gay ve Towler 2012).

2.15. Dickkopf-1 Protein

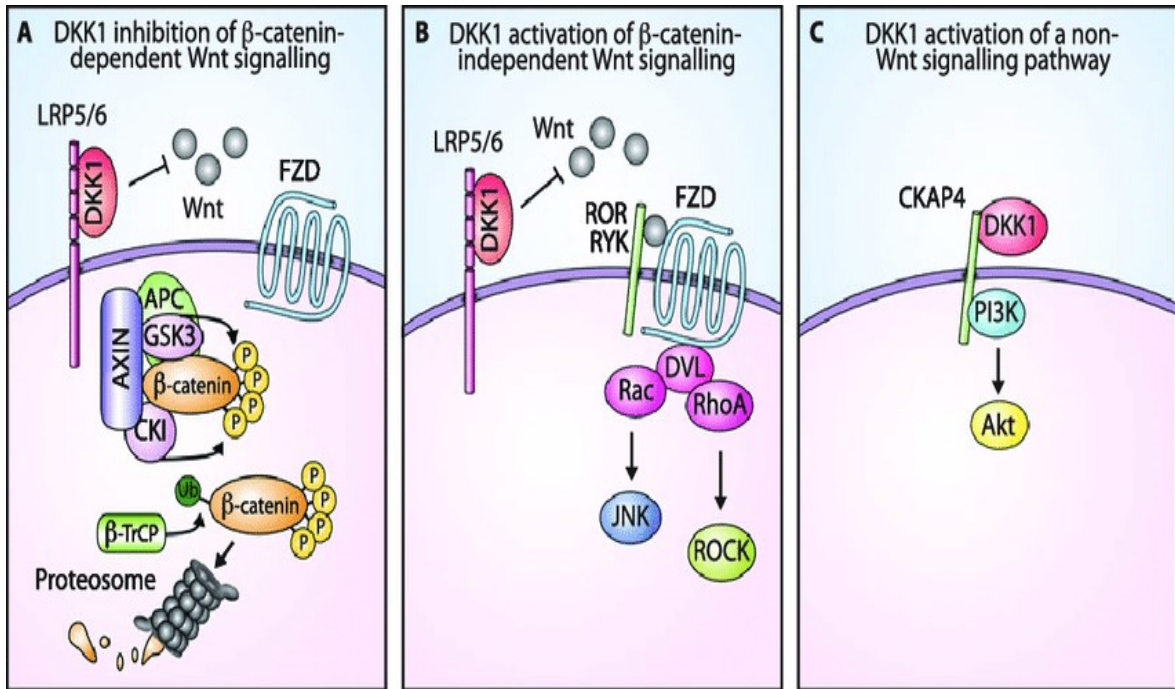
DKK-1, Dickkopf ailesinin üzerinde en çok çalışma yapılan proteindir; ve Wnt kanonik sinyal yolağının en iyi karakterize edilmiş güçlü bir antagonistidir (Niehrs 2006). DKK-1, endotel hücre hasarında yeni bir aracı olarak belirlenmiştir ve bunlara ek olarak inflamatuvar sitokinlerin salınmasında rol oynuyor olabilir (Jiang ve ark. 2022).

Wnt ligandlarının doku homeostazı ve embriyonik gelişimde oynadığı rol dikkat çekicidir. Çeşitli klinik branşlarda meydana gelen önemli gelişmeler nedeniyle Wnt yolağı, birçok inflamatuvar durumda çok önemli bir düzenleyici olarak yerini almıştır. Enflamatuvar durumlardaki görevleriyle beraber, araştırmalar Wnt ligandlarının doku hasarı ve tamirinde kilit bir görev aldığını göstermiştir (Jiang ve ark. 2022).

DKK-1, kanonik Wnt yolağının antagonize edilmesinde etkin görev almaktadır. Wnt ligandlarının aktivasyonu, Dickkopf proteininde içinde bulunduğu birçok ajan tarafından antagonize edilmektedir. Tespit edilebildiği kadarıyla Dickkopf ailesi, 255-350 aminoasitlik dört adet glikoproteini kodlar. DKK-1, DKK-2, DKK-3 ve DKK-4 (Jiang ve ark. 2022). DKK-1, DKK-2 ve DKK-4, benzer özelliğe sahiptir bu nedenle aynı reseptörlere bağlanarak Wnt sinyalini düzenler bununla birlikte, DKK-3 bu etkiyi yapmaz (Niida ve ark. 2004). DKK-1, LRP5 ve LRP6'yı bağlayarak ve reseptör-ligand etkileşmesine engel olarak Wnt/ β -katenin yolağı sinyalinin bloke olmasına neden olur (Mao ve ark. 2002). Bazı hastalıklarda güçlü DKK-1 ekspresyonun mevcut olduğu gösterilmiştir ve DKK-1 aracılığıyla gelişen baskılanmanın birçok patolojinin sebebi olduğu düşünülmektedir (Klavdianou ve ark. 2017).

Hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda DKK-1'in Wnt sinyal yolağı aracılığıyla doğrudan veya dolaylı olarak retinopati gelişimine katıldığı gösterilmiştir. Wnt sinyal zincirinde DKK-1'in önemli etkileri nedeniyle bu sinyal zinciriyle ilişkisi olduğu düşünülen hastalıkları tedavi etmek için uygun ve etkili yöntemler, DKK-1'in yaptığı etkiden faydalanabilmek için antikolar ve küçük moleküller gibi etkin inhibitörlerin geliştirilmesini veya protein ve gen seviyelerinde DKK-1'in eksprese edilmesinin engellenmesini içerebilir. Son yıllarda DKK-1 inhibitörleriyle alakalı çok fazla araştırma yapılmıştır ve birkaç anti-DKK-1 antikoru ortaya çıkarılmış ve klinik deneylerde etkileri çeşitli testlere tabi tutulmuştur (Mazon ve ark. 2016). RH2-18, DKN-01, BHQ880, NCI8642, Hetero-DS, Halkalı Oligopeptid, Anti-sensoligonükleotitler, siRNA'lar, MiRNA'lar, DKK-1 aşılı deneylerde çeşitli kliniklerde etkisi ölçülmeye çalışılan DKK-1 inhibitörleridir (Zhao ve ark. 2018).

Şekil 2'de DKK1 sinyal yollarının düzenlenmesi şematize edilmiştir.



Şekil 2. DKK-1 sinyal yollarının düzenlenmesi. (A) DKK-1'in β-katenin bağımlı Wnt sinyal yollarının inhibisyonu. DKK-1, LRP5/6 ko-reseptörüne bağlanarak ve Wnt bağlanmasını bloke ederek β-katenin bağımlı Wnt sinyal yollarının inhibisyonuna neden olur, bu da β-katenin degradasyonuna yol açar. (B) DKK-1'in β-katenin bağımsız Wnt sinyal yollarının aktivasyonunun modeli. DKK-1'in LRP5/6 ko-reseptörüne bağlanması Wnt ve Fzd reseptörünü β-katenin bağımsız sinyal yollarına kaydırır. β-katenin bağımsız Wnt/PCP yolunun basitleştirilmiş bir versiyonu örnek olarak gösterilmiştir. (C) DKK-1'in Wnt olmayan bir sinyal yolunun aktivasyonu. DKK-1, CKAP4 reseptörüne bağlanır ve PI3K/Akt sinyal yollarının aktivasyonunu sağlar (Kagey ve He 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Araştırma grubu, 17 Temmuz 2023 tarihinde 15174 numaralı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş olup "Prematüre Retinopatisinde Serum Dickkopf-1 Protein Düzeyi" başlıklı çalışmaya dahil edilen katılımcılardan alınan kan örneklerinin çalışılması şeklinde yürütülmüştür.

Çalışma; yenidoğan yoğun bakım servisinde takip edilen ve tedavi gerektiren ROP tanısı alan 24 prematüre hasta, tedavi gerektirmeyen ROP tanısı alan 16 prematüre hasta ayrıca bunlara ek olarak ROP tanısı almayan 23 prematüre kontrol hastası olmak üzere toplam 63 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ailelerine çalışma öncesi sözlü bilgi verilerek onamları alınmıştır. Hasta grubu 24-34 gebelik haftasında doğan kız ve erkek prematüre yenidoğanlardan oluşturulmuştur. Evre 2-3 asfiksi, multiple konjenital anomali, şiddetli konjenital kalp hastalığı ve takibi sırasında ex olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Göz hastalıkları hekimi tarafından ROP taramaları sırasında ROP tanısı doğrulanmıştır. Tedavi gerektiren ROP tanısı alan hastalardan tedavinin uygulanacağı gün, tedavi gerektirmeyen ROP bebeklerden ve kontrol grubundan numune alınması için ise bebeklerin düzeltilmiş olarak 37. haftaya ulaşması beklendi; 37. haftaya ulaştıktan sonra rutin tetkiklerin alınması sırasında, bakılan biyokimyasal tetkiklerinin yanında DKK-1 düzeyleri için biyokimya tüplerine yaklaşık 3 ml venöz kan alınarak numune 5 °C'de 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlar eppendorf tüplere aktararak, çalışılacağı zamana kadar -80° C derecelik soğutucuda bekletildi. Serum DKK-1 düzeyi, ELISA yöntemi ile belirlendi ve DKK-1 kitleri kullanılarak analizi yapıldı.

3.2. DKK-1 Elisa Kit Hakkında Bilgiler ve Kitin Çalışılma Yöntemi

Bu kit, Human DKK-1 düzeyini tahlil etmek üzere, biyotin, çift antikor sandviç teknolojisine dayalı enzim immunoassay yöntemiyle çalışmaktadır. Araştırma amaçlı tasarlanmış olup, klinik tanı için kullanılmamalıdır. İnsan serum, plazma, hücre kültürü süpernatanı, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılarda DKK-1 analiz etmek için kullanılır. Kit membranı DKK-1 antikorları ile önceden kaplanmıştır.

Çalışma sırasında Çin menşeli, SL2064Hu katalog numaralı, Sunlong marka elisa kitleri kullanılmıştır. Mikroplaka yıkayıcı olarak USA menşeli BIO-TEK marka, ELx50

model yıkayıcı kullanılmıştır. Okumalar ise USA menşeli BIO-TEK marka ELx800 model okuyucuda yapılmıştır. Tüm parametreler 450 nm dalga boyunda okutulmuş ve cihazdan alınan absorbans değerleri kalibrasyon grafiğinde yerine koyularak örneklerin sonuçları elde edilmiştir.

Kit içerisinde bulunan materyaller

Components	Quantity
Standard: 1350 pg/ml	0.5 ml×1 bottle
Micro elisa stripplate	12 * 8 well strips x1
Standard diluent	1.5 ml×1 bottle
HRP-conjugatere agent	6 ml×1 bottle
Sample diluent	6 ml×1 bottle
Chromogen solution A	6 ml×1 bottle
Chromogen solution B	6 ml×1 bottle
Stop solution	6 ml×1 bottle
Wash solution	20 ml (30X)×1 bottle
User manual	1
Closure plate membrane	2
Sealed bags	1

Kit içeriğinde bulunmayan, gerekli olan diğer materyaller

- a) 37 °C incubator.
 - b) Elisa okuyucu cihaz
 - c) Pipet ve pipet uçları
 - d) Distile su
 - e) Disposable tüp
 - f) Filtrekağıdı
- Çalışma başlamadan önce kit oda ısısında 30 dakika beklemelidir.
 - Yıkama Solüsyonu 30 kat distile su ile sulandırılır.

Aşağıdaki tabloya uygun şekilde standartlar hazırlanır.

900 pg/ml	Standard No. 1	300 µl Original Standard + 150µl Standard diluents
600 pg/ml	Standard No. 2	300 µl Standard No. 1 + 150 µl Standard diluents
300 pg/ml	Standard No. 3	150 µl Standard No. 2 + 150 µl Standard diluent
150 pg/ml	Standard No. 4	150 µl Standard No. 3 + 150µl Standard diluent
75 pg/ml	Standard No. 5	150 µl Standard No. 4 + 150µl Standard diluent



Standart

No: 1

No: 2

No: 3

No: 4

No: 5

1350 pg/ml

900 pg/ml

600 pg/ml

300 pg/ml

150 pg/ml

75 pg/ml

- Blank boş olur.
- Standartlara 50'şer µl hazırlanan standart solüsyonlardan eklenir.
- Numune kuyucuklarına sample dilüent 40 µl eklenir, üzerine 10 µl sample eklenir.
- Üzerini plaka kapatıcısı ile kapatarak hafifçe sallayıp 30 dk, 37 °C'de inkübe edilir.
- Daha sonra plakalardaki sıvı boşaltılır, plakaları tamamen daha önce hazırlanmış yıkama solüsyonlarıyla doldurup boşaltarak ve iyice kurulayarak 5 kez yıkama yapılır.
- Yıkama sonrası blank kuyucuğu hariç tüm kuyucuklara 50 µl HRP Conjugatere agent eklenir.
- Üzerini plaka kapatıcısı ile kapatarak hafifçe sallayıp 30 dk, 37 °C'de inkübe edilir.

- Daha sonra plakalardaki sıvı boşaltılır, plakaları tamamen daha önce hazırlanmış yıkama solüsyonlarıyla doldurup boşaltarak ve iyice kurulayarak 5 kez yıkama yapılır.
- Yıkama işleminden sonra blank de dahil tüm plakalara 50'şer µl chromogen solution A ve 50 µl chromogen solution B eklenir. Substrate solution B ışığa karşı hassas olduğundan uzun süreli ışığa maruz bırakılmaz.
- Karıştırmak için hafifçe sallanır. Işıktan uzak 37 °C'de 15 dk inkübe edilir.
- Daha sonra hemen 50 µl herbirine stop solüsyonu eklenir. Kuyulardaki renk maviden sarıya döner.
- 15 dk içinde 450 nm'de okutma yapılır.

$$CV(\%) = SD/mean \times 100$$

Intra-Assay: CV<10%

Inter-Assay: CV<12%

Assay range: 18 pg/ml-1000 pg/ml

Sensitivity: 6 pg/ml

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik), minimum, maksimum değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney *U* testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney *U* testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. DKK-1 seviyelerinin hastalığı öngörmedeki tanısız karar verdirici özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi ile incelendi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi. Anlamlı sınır değerler Youden indeksi [$\max(\text{sensitivite} + \text{spesifisite} - 1)$] kullanılarak belirlendi. Belirlenen sınır değerlerin

sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

3.5. Çalışmanın Etik Boyutu

Etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. 2023/4484 numaralı, 01.09.2023 tarihli etik kurul onayı Ek-1 ile sunulmuştur

4. BULGULAR

Çalışmaya ROP tanısı alan 39 hasta ve ROP tanısı almayan 21 kontrol hastası dahil edildi. ROP tanısı alan 39 hastanın 24'ü (%61,5'i) tedavi gerektiren ROP, 15'i (%38,5) tedavi gerektirmeyen ROP idi. ROP tanısı alan hastaların anne yaşı ortancası 27,0, kontrol grubunun ise 29,0 yıl idi. ROP tanısı alanların ve kontrol grubunun anne yaşları benzerdi ($p=0,397$). ROP tanısı alan hastaların gebelik haftası 27,0, kontrol grubunun ise 30,0 hafta idi. ROP tanısı alan hastaların gebelik haftası kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,002$) (Tablo 1). ROP tanısı alan hastaların doğum kilosu ortancası 960,0 gram, kontrol grubunun ise 1030,0 gram idi. ROP tanısı alan hastaların ve kontrol grubunun doğum kiloları benzerdi ($p=0,556$) (Tablo 1).

ROP tanısı alan hastaların APGAR skoru 1. dk'da 3, 5. dk'da 4, kontrol grubunun APGAR skoru 1. dk'da 4, 5. dk'da 5 olduğu belirlendi. Hem 1 hem de 5. dk'daki APGAR skoru hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı ve daha düşüktü (sırasıyla $p=0,039$; $p=0,021$) (Tablo 1).

Tablo 1. ROP tanısı alan hasta grubu ve kontrol grubunun anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve 1 ve 5. dk APGAR skorlarının karşılaştırılması.

Özellikler	ROP tanısı alan hasta grubu (N=39)	Kontrol grubu (N=21)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	
Anne yaşı (yıl)	27,0 (23,0-32,0) 17,0-38,0	29,0 (24,0-34,0) 19,0-39,0	0,397
Gebelik haftası	27,0 (26,0-29,0) 24,0-32,0	30,0 (28,0-31,0) 26,0-33,0	0,002
Doğum ağırlığı (gram)	960,0 (700,0-1260,0) 570,0-1775,0	1030,0 (880,0-1190,0) 600,0-1600,0	0,556
APGAR 1. dk skoru	3 (3-4) 2-6	4 (3-5) 2-6	0,039
APGAR 5. dk. skoru	4 (4-5) 3-7	5 (4-6) 3-7	0,021

*Mann-Whitney U testi

ROP tanısı alan hasta grubunun 8'inde (%20,5) çoğul gebelik, kontrol grubunun ise 15'inde (%28,6) çoğul gebelik olduğu görülmüş; ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,345$). ROP tanısı alan hasta grubunda erkek bebek sayısı 17 (%43,6), kontrol grubunda ise 7 (%33,3) idi. Grupların cinsiyet dağılımları

arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,439$). ROP tanısı alan hastaların 6'sı (%15,4), ROP tanısı almayan kontrol grubunun 7'si (%33,3) SGA idi. ROP tanısı alan hasta ve kontrol grubunun kilo persantilleri benzerdi ($p=0,101$). ROP tanısı alan hasta grubunun 9'u (%23,1) bir doz, 22'si (%56,4) iki doz, kontrol grubunun 9'u (%42,9) bir doz, 9'unun (%42,9) ise iki doz antenatal betametazone aldığı belirlendi. ROP tanısı alan hasta ve kontrol grubunda antenatal betametazone kullanım oranları benzerdi ($p=0,279$).

Gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi varlığı ROP tanısı alan hasta grubunda 7 (%17,9) hastada mevcut iken kontrol grubunda 9 (%42,9) hastada saptandı. Kontrol grubunda gebelikte hipertansiyon-preeklampsi sıklığı hasta grubundan anlamlı yüksekti ($p=0,037$). GDM, ROP tanısı alan hasta grubunda 2 (%5,1) hastada görülürken kontrol grubunda saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. ROP tanısı alan hasta grubu ve kontrol grubunun antenatal, natal ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	ROP tanısı alan hasta grubu (N=39)	Kontrol grubu (N=21)	p*
	n (%)	n (%)	
Çoğul gebelik			
Yok	31 (79,5)	15 (71,4)	0,345
Var	8 (20,5)	6 (28,6)	
Cinsiyet			
Kız	22 (56,4)	14 (66,7)	0,439
Erkek	17 (43,6)	7 (33,3)	
Kilo persantili			
Appropriate for gestational age	33 (84,6)	14 (66,7)	0,101
Small for gestational age	6 (15,4)	7 (33,3)	
Antenatal betametazone kullanımı			
Yok	8 (20,5)	3 (14,3)	0,279
1 doz	9 (23,1)	9 (42,9)	
2 doz	22 (56,4)	9 (42,9)	
Gebelikte hipertansiyon-preeklampsi varlığı			
Yok	32 (82,1)	12 (57,1)	0,037
Var	7 (17,9)	9 (42,9)	
Gestasyonel diyabetes mellitus varlığı			
Yok	37 (94,9)	21 (100,0)	-
Var	2 (5,1)	-	-

*Ki-kare testi

ROP tanısı alan hasta grubunda 16 hastada (%41,0), kontrol grubunda ise 10 hastada (%47,6) BPD olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grubunda BPD görülme oranları benzerdi ($p=0,623$). Hasta grubunun tamamında (%100), kontrol grubun ise 20'sinde (%95,2) RDS vardı (Tablo 3).

Hemodinamik anlamlı PDA oranı ROP tanısı alan hasta grubunda 9 (%23,1), kontrol grubunda ise 2 (% 9,5) hastada saptandı. ROP tanısı alan hasta ve kontrol grubunda hemodinamik anlamlı PDA oranları benzerdi ($p=0,174$) (Tablo 3).

NEK, ROP tanısı alan hasta grubunun 6'sında (%15,4) saptandı. Kontrol grubunda ise NEK olmadığı belirlendi. Hastaların 6 sında (%15,4), kontrol grubunun ise 3'ünde (%14,3) kanıtlanmış sepsis vardı (Tablo 3).

Kanıtlanmış sepsis görülme oranı her iki grupta benzerdi ($p=0,614$). ROP tanısı alan hasta grubunda ve kontrol grubunda asfiksi, İKK görülme oranlarının da benzer olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,614$; $p=0,578$) (Tablo 3).

ROP tanısı alan hasta grubunun 3'üne (%7,7) ve kontrol grubunun 3'üne (%14,3) resüsitasyon uygulaması yapıldığı belirlendi. Resüsitasyon uygulanan hasta oranı her iki grupta benzerdi ($p=0,348$) (Tablo 3).

ROP tanısı alan hasta grubunun 11'inde (%28,2) bir doz, 22'sinde (%56,4) iki doz, kontrol grubunun 9'unda (%42,9) bir doz, 7'sinde (%33,3) iki doz sürfaktan kullanıldığı saptandı. ROP tanısı alan hasta ve kontrol grubunda sürfaktan kullanım oranları benzerdi ($p=0,233$) (Tablo 3).

Gruplardan numune alınana kadar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri boyunca ROP tanısı alan hasta grubunun 37'sine (%94,9) non-invaziv, 35'ine (%89,7) invaziv, kontrol grubunun 20'sine (%95,2) non-invaziv, 16'sına (%76,2) invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı belirlendi. Her iki grupta hem non-invaziv hem de invaziv mekanik ventilasyon uygulanma oranları benzerdi (sırasıyla $p=0,722$; $p=0,153$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının doğum, ek hastalık ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	ROP tanısı alan hasta grubu (N=39)	Kontrol grubu (N=21)	p*
	n (%)	n (%)	
Bronkopulmoner displazi			
Yok	23 (59,0)	11 (52,4)	0,623
Var	16 (41,0)	10 (47,6)	
Respiratuar distres sendromu			
Yok	-	1 (4,8)	-
Var	39 (100,0)	20 (95,2)	
Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus			
Yok	30 (76,9)	19 (90,5)	0,174
Var	9 (23,1)	2 (9,5)	
Nekrotizan enterokolit			
Yok	33 (84,6)	21 (100,0)	-
Var	6 (15,4)	-	
Kanıtlanmış sepsis			
Yok	33 (84,6)	18 (85,7)	0,614
Var	6 (15,4)	3 (14,3)	
Asfiksi (Evre 1)			
Yok	33 (84,6)	18 (85,7)	0,614
Var	6 (15,4)	3 (14,3)	
İntrakranial kanama			
Yok	36 (92,3)	19 (90,5)	0,578
Var	3 (7,7)	2 (9,5)	
Resüsitasyon uygulaması			
Yok	36 (92,3)	18 (85,7)	0,348
Var	3 (7,7)	3 (14,3)	
Sümfaktan kullanımı			
Yok	6 (15,4)	5 (23,8)	0,233
1 doz	11 (28,2)	9 (42,9)	
2 doz	22 (56,4)	7 (33,3)	
Non-invaziv mekanik ventilatör uygulaması			
Yok	2 (5,1)	1 (4,8)	0,722
Var	37 (94,9)	20 (95,2)	
İnvaziv mekanik ventilasyon uygulaması			
Yok	4 (10,3)	5 (23,8)	0,153
Var	35 (89,7)	16 (76,2)	

*Ki-kare testi

ROP tanısı alan hasta ve kontrol grubunun non-invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon günleri açısından hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,266$; $p=0,066$) (Tablo 4).

Tablo 4. ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarının kan transfüzyon sayıları ve mekanik ventilasyon uygulanma sürelerinin karşılaştırılması

Özellikler	ROP tanısı alan hasta grubu (N=39)		Kontrol grubu (N=21)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
	Min-Max		Min-Max	
Non invaziv mekanik ventilasyon günü (n=57)	19,0 (11,5-27,0) 2,0-92,0		26,5 (12,7-39,2) 2,0-70,0	0,266
İnvaziv mekanik ventilasyon günü (n=51)	20,0 (3,0-46,0) 1,0-90,0		7,0 (1,2-23,0) 1,0-65,0	0,066

*Mann-Whitney U testi

ROP tanısı alan hastaların DKK-1 düzeyi ortalaması $482,47 \pm 110,76$ pg/ml, ortancası $456,08$ ($427,70-512,83$) pg/ml idi. Kontrol grubunun DKK-1 düzeyi ortalaması $542,98 \pm 163,43$ pg/ml, ortancası $537,16$ ($466,21-595,94$) pg/ml olduğu belirlendi. ROP tanısı alan hastaların DKK-1 düzeyi kontrol grubundan anlamlı ve daha düşük saptandı ($p=0,033$). (Tablo 5)

Tablo 5. ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarının DKK-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	ROP tanısı alan hasta grubu (N=39)		Kontrol grubu (N=21)	p*
	Ortalama \pm SS		Ortalama \pm SS	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
	482,47 \pm 110,76		542,98 \pm 163,43	
DKK-1 (pg/ml)	456,08 (427,70-512,83) 297,97-939,94		537,16 (466,21-595,94) 237,16-920,46	0,033

*Mann-Whitney U testi

ROP tanısı alıp tedavi gerektiren hastaların anne yaşı ortancası 26,5 yıl, ROP tanısı alıp tedavi gerektirmeyenlerin 28,0 yıl, kontrol grubunun ise 29,0 yıl olduğu belirlendi. Üç grup arasında anne yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,638$).

ROP tanısı alan tedavi gerektiren hastaların gebelik haftası ortancası 26,0 hafta, tedavi gerektirmeyenlerin 28,0 hafta, kontrol grubunun ise 30,0 hafta olduğu belirlendi. Üç grup arasında gebelik haftası açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0,005$). Farkın tedavi

gerektiren ROP hastaların gebelik haftasının kontrol grubundan daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi (Tablo 6).

ROP tanısı alıp tedavi gerektiren hastaların doğum kilosu ortancası 790,0 gram, tedavi gerektirmeyenlerin 1000,0 gram, kontrol grubunun ise 1030,0 gr olduğu belirlendi. Grupların doğum kiloları benzerdi ($p=0,632$) (Tablo 6).

Tedavi gerektiren ROP hastalarının APGAR 1. dk skoru 3, 5. dk skoru 4, tedavi gerektirmeyen ROP hastaların 1. dk skoru 3, 5. dk skoru 4, kontrol grubunun ise 1. dk skoru 4, 5. dk skoru 5 olarak belirlendi. Her üç grubun hem 1. hem de 5. dk APGAR skorları benzerdi (sırasıyla $p=0,096$; $p=0,066$) (Tablo 6).

Tablo 6. ROP tanısı alıp tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen hasta grupları ve kontrol grubunun anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve 1. ve 5. Dk APGAR skorlarının karşılaştırılması

Özellikler	ROP tanısı alan hasta grubu (N=39)		Kontrol grubu (N=21) ^c	p*	post- hoc**
	Tedavi gerektiren (n=24) ^a	Tedavi gerektirmeyen (n=15) ^b			
	Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max		
Anne yaşı (yıl)	26,5 (23,2-31,0) 21,0-38,0	28,0 (23,0-32,0) 17,0-38,0	29,0 (24,0-34,0) 19,0-39,0	0,638	
Gebelik haftası	26,0 (25,0-29,0) 24,0-32,0	28,0 (26,0-30,0) 25,0-31,0	30,0 (28,0-31,0) 26,0-33,0	0,005	a>b
Doğum ağırlığı (gram)	790,0 (692,0- 1417,5) 650,0-1775,0	1000,0 (800,0- 1260,0) 570,0-1590,0	1030,0 (880,0- 1190,0) 600,0-1600,0	0,632	
APGAR 1. dk skoru	3 (3-4) 2-6	3 (3-4) 2-5	4 (3-5) 2-6	0,096	
APGAR 5. dk skoru	4 (3,2-5) 3-7	4 (4-5) 3-6	5 (4-6) 3-7	0,066	

*Kruskall-Wallis *H* testi; **Mann-Whitney *U* testi

Tedavi gerektiren ROP hastalarının 4'ünün (%16,7) tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 4'ünün (%26,7), kontrol grubunun ise 6'sının (%28,6) çoğul gebelik olduğu belirlendi. Tedavi gerektiren ROP hastalarının 14 ü (%66,7) kız, 7'si (%33,3) erkek, tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 6'sı (%40,0) kız, 9'u (%60,0) erkek, kontrol grubunun ise 16'sı (%66,7) kız, 8'i (%33,3) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,189$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının 3'ünün (%12,5),

tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 3'ünün (%20,0), kontrol grubunun ise 7'sinin (%33,3) kilo persantili SGA idi (Tablo 7).

Tedavi gerektiren ROP hastalarının 5'inde (%20,8) bir, 13'ünde (%54,2) iki doz, tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 4'ünde (%26,7) bir, 9'unda (%60,0) iki doz, kontrol grubunun ise 9'unda (%42,9) bir, yine 9'unda (%42,9) iki doz antenatal betametazone kullanımı vardı. Tedavi gerektiren ROP hastalarının 3'ünde (%12,5), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 4'ünde (%26,7), kontrol grubunun ise 9'unda (%42,9) gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi vardı. Gruplar arasında gebelikte hipertansiyon preeklampsi görülme oranları benzerdi (p=0,071). Tedavi gerektiren ROP hastalarının 2'sinde (%8,3) GDM varken, tedavi gerektirmeyen ROP hastaları ve kontrol grubunda GDM olmadığı belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7. ROP tanısı alıp tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen hasta grupları ve kontrol grubunun antenatal, natal ve gestasyonel özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	ROP tanısı alan hasta grubu (N=39)		Kontrol grubu (N=21)	p*
	Tedavi gerektiren (n=24)	Tedavi gerektirmeyen (n=15)		
	n (%)	n (%)	n (%)	
Çoğul gebelik				
Yok	20 (83,3)	11 (73,3)	15 (71,4)	-
Var	4 (16,7)	4 (26,7)	6 (28,6)	
Cinsiyet				
Kız	16 (66,7)	6 (40,0)	14 (66,7)	0,189
Erkek	8 (33,3)	9 (60,0)	7 (33,3)	
Kilo persantili				
Appropriate for gestational age	21 (87,5)	12 (80,0)	14 (66,7)	-
Small for gestational age	3 (12,5)	3 (20,0)	7 (33,3)	
Antenatal betametazone kullanımı				
Yok	6 (25,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	-
1 doz	5 (20,8)	4 (26,7)	9 (42,9)	
2 doz	13 (54,2)	9 (60,0)	9 (42,9)	
Gebelik hipertansiyonu- preeklampsi varlığı				
Yok	21 (87,5)	11 (73,3)	12 (57,1)	0,071
Var	3 (12,5)	4 (26,7)	9 (42,9)	
Gestasyonel diyabetes mellitus				
Yok	22 (91,7)	15 (100,0)	21 (100,0)	-
Var	2 (8,3)	-	-	

*Ki-kare testi

Tedavi gerektiren ROP hastalarının 13'ünde (%54,2), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 3'ünde (%20,0), kontrol grubunun ise 10'unda (%47,6) BPD vardı. Her üç grupta BPD görülme oranı benzerdi ($p=0,099$) (Tablo 8).

Hem tedavi gerektiren hem de gerektirmeyen ROP hastalarının tamamında, kontrol grubunun ise 20'sinde (%95,2) RDS olduğu belirlendi (Tablo 8).

Tedavi gerektiren ROP hastalarının 8'inde (%33,3), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 1'inde (%6,7), kontrol grubunun ise 2'sinde (%9,5) hemodinamik anlamlı PDA vardı (Tablo 8).

Tedavi gerektiren ROP hastalarının 4'ünde (%16,7), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 2'sinde (%13,3) NEK olduğu belirlendi (Tablo 8).

Tedavi gerektiren ROP hastalarının 3'ünde (%12,5), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 3'ünde (%20,0), kontrol grubunda 3'ünde (%14,3) kanıtlanmış sepsis vardı (Tablo 8).

Tedavi gerektiren ROP hastalarının 2'sine (%8,3), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 1'ine (%6,7), kontrol grubunun ise 3'üne (%14,3) resüsitasyon uygulandığı belirlendi (Tablo 8).

Tedavi gerektiren ROP hastalarının 5'inde (%20,8), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 1'inde (%6,7) kontrol grubunun ise 3'ünde (%14,3) asfiksi vardı (Tablo 8).

Tedavi gerektiren ROP hastalarının 2'sinde (%8,3), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının birinde (%6,7), kontrol grubunun ise 2'sinde (%9,5) İKK vardı. (Tablo 8).

Gruplardan numune alınana kadarki yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri boyunca tedavi gerektiren ROP hastalarının 22'sine (%91,7) non-invaziv, 20'sine (%83,3) invaziv, tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının tamamına hem non-invaziv hem invaziv, kontrol grubunun ise 20'sine (%95,2) non-invaziv, 16'sına (%76,2) ise invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı saptandı (Tablo 8).

Tedavi gerektiren ROP hastalarının 4'ünde (%16,7) bir, 15'inde (%62,5) iki doz, tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 7'sinde (%46,7) bir, 7'sinde (%46,7) iki doz, kontrol grubunun ise 9'unda (%42,9) bir, 7'sinde (%33,3) iki doz sürfaktan uygulaması saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. ROP tanısı alıp tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen hasta grupları ve kontrol grubunun doğum, ek hastalık ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	ROP tanısı alan hasta grubu (N=39)		Kontrol grubu (N=21)	p*
	Tedavi gerektiren (n=24)	Tedavi gerektirmeyen (n=15)		
	n (%)	n (%)	n (%)	
Bronkopulmoner displazi				
Yok	11 (45,8)	12 (80,0)	11 (52,4)	0,099
Var	13 (54,2)	3 (20,0)	10 (47,6)	
Respiratuar distres sendromu				
Yok	-	-	1 (4,8)	-
Var	24 (100,0)	15 (100,0)	20 (95,2)	
Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus				
Yok	16 (66,7)	14 (93,3)	19 (90,5)	-
Var	8 (33,3)	1 (6,7)	2 (9,5)	
Nekrotizan enterokolit				
Yok	20 (83,3)	13 (86,7)	21 (100,0)	-
Var	4 (16,7)	2 (13,3)	-	
Kanıtlanmış sepsis				
Yok	21 (87,5)	12 (80,0)	18 (85,7)	-
Var	3 (12,5)	3 (20,0)	3 (14,3)	
Asfiksi (Evre 1)				
Yok	19 (79,2)	14 (93,3)	18 (85,7)	-
Var	5 (20,8)	1 (6,7)	3 (14,3)	
İntrakranial kanama				
Yok	22 (91,7)	14 (93,3)	19 (90,5)	-
Var	2 (8,3)	1 (6,7)	2 (9,5)	
Resüsitasyon uygulaması				
Yok	22 (91,7)	14 (93,3)	18 (85,7)	-
Var	2 (8,3)	1 (6,7)	3 (14,3)	
Sürfaktan kullanımı				
Yok	5 (20,8)	1 (6,7)	5 (23,8)	
1 doz	4 (16,7)	7 (46,7)	9 (42,9)	
2 doz	15 (62,5)	7 (46,7)	7 (33,3)	
Non-invaziv mekanik ventilatör uygulaması				
Yok	2 (8,3)	-	1 (4,8)	
Var	22 (91,7)	15 (100,0)	20 (95,2)	
İnvaziv mekanik ventilasyon uygulaması				
Yok	4 (16,7)	-	5 (23,8)	
Var	20 (83,3)	15 (100,0)	16 (76,2)	

*Ki-kare testi

Gruplardan numune alınana kadarki yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri boyunca tedavi gerektiren ROP hastalarının non-invaziv mekanik ventilasyon süresi ortancası 13,5 gün, tedavi gerektirmeyen hastaların 22,0 gün kontrol hastalarının ise 26,5 gündü. Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,185$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının invaziv mekanik ventilasyon süresi ortancası 44,0 gün, tedavi gerektirmeyen hastaların 3,0 gün, kontrol hastalarının ise 7 gündü. İnvaziv mekanik ventilasyon süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının invaziv mekanik ventilasyon süresi, hem tedavi gerektirmeyen ROP hastalarından hem de kontrol grubundan daha yüksekti. (Tablo 9).

Tablo 9. ROP tanısı alıp tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen hasta grupları ve kontrol grubunun kan transfüzyon sayılarının ve mekanik ventilasyon uygulanma sürelerinin karşılaştırılması

Özellikler	ROP tanısı alan hasta grubu (N=39)			p*	post-hoc**
	Tedavi gerektiren (n=24) ^a	Tedavi gerektirmeyen (n=15) ^b	Kontrol grubu (N=21) ^c		
	Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max	Ortanca (1-3. Çeyreklik) Min-Max		
Non-invaziv mekanik ventilasyon günü (n=57)	13,5 (10,7-21,5) 2,0-74,0	22,0 (14,0-38,0) 2,0-92,0	26,5 (12,7-39,2) 2,0-70,0	0,185	
İnvaziv mekanik ventilasyon günü (n=51)	44,0 (14,7-57,5) 3,0-90,0	3,0 (2,0-12,0) 1,0-52,0	7,0 (1,2-23,0) 1,0-8,0	<0,001	a>b,c

*Kruskall-Wallis H testi; **Mann-Whitney U testi

Tedavi gerektiren ROP hastalarının DKK-1 düzeyi ortancası 450,02 pg/ml, tedavi gerektirmeyen ROP hastaların DKK-1 düzeyi ortancası 488,51 pg/ml, kontrol grubunun ise 537,16 pg/ml olduğu belirlendi. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP hastalarının DKK-1 düzeyleri benzerdi ($p=0,202$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının DKK-1 düzeyi kontrol grubundan anlamlı ve daha düşüktü ($p=0,040$). Tedavi gerektirmeyen ROP hastaları ile kontrol grubu arasında DKK-1 düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,133$). Her üç grup birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında DKK-1 düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,066$) (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplar arası DKK-1 düzeylerinin karşılaştırılması

DKK-1 (pg/ml)	ROP tanısı alan hasta grubu (N=39)		Kontrol grubu (N=21)	p
	Tedavi gerektiren (n=24)	Tedavi gerektirmeyen (n=15)		
Ortalama±SS	481,56±118,65	483,92±100,83	542,98±163,43	0,202*
Ortanca (1-3.Çeyreklik)	450,02 (422,00-496,62)	488,51 (452,02-553,37)	537,16 (466,21-595,94)	0,040** 0,133***
Min-Max	366,89-939,94	297,97-662,84	237,16-920,46	0,066****

*Mann-Whitney *U* testine göre tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP hasta grubunun karşılaştırmasına ait p değeri

**Mann-Whitney *U* testine göre ROP hasta grubu ve kontrol grubunun karşılaştırmasına ait p değeri

***Mann-Whitney *U* testine göre Tedavi gerektirmeyen ROP hasta grubu ve kontrol grubunun karşılaştırmasına ait p değeri

****Kruskal-Wallis *H* testine göre her üç grubun karşılaştırılmasına ait p değeri

Tedavi gerektiren ROP hastalarında lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilenlerde DKK-1 düzeyi ortancası 447,97 pg/ml, anti-VEGF enjeksiyonuyla tedavi edilenlerde ise 461,75 pg/ml olarak saptandı. Tedavi şekline göre DKK-1 düzeyinin anlamlı farklılık göstermediği saptandı (p=0,379) (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavi şekline göre ROP hastalarının DKK-1 düzeylerinin karşılaştırılması

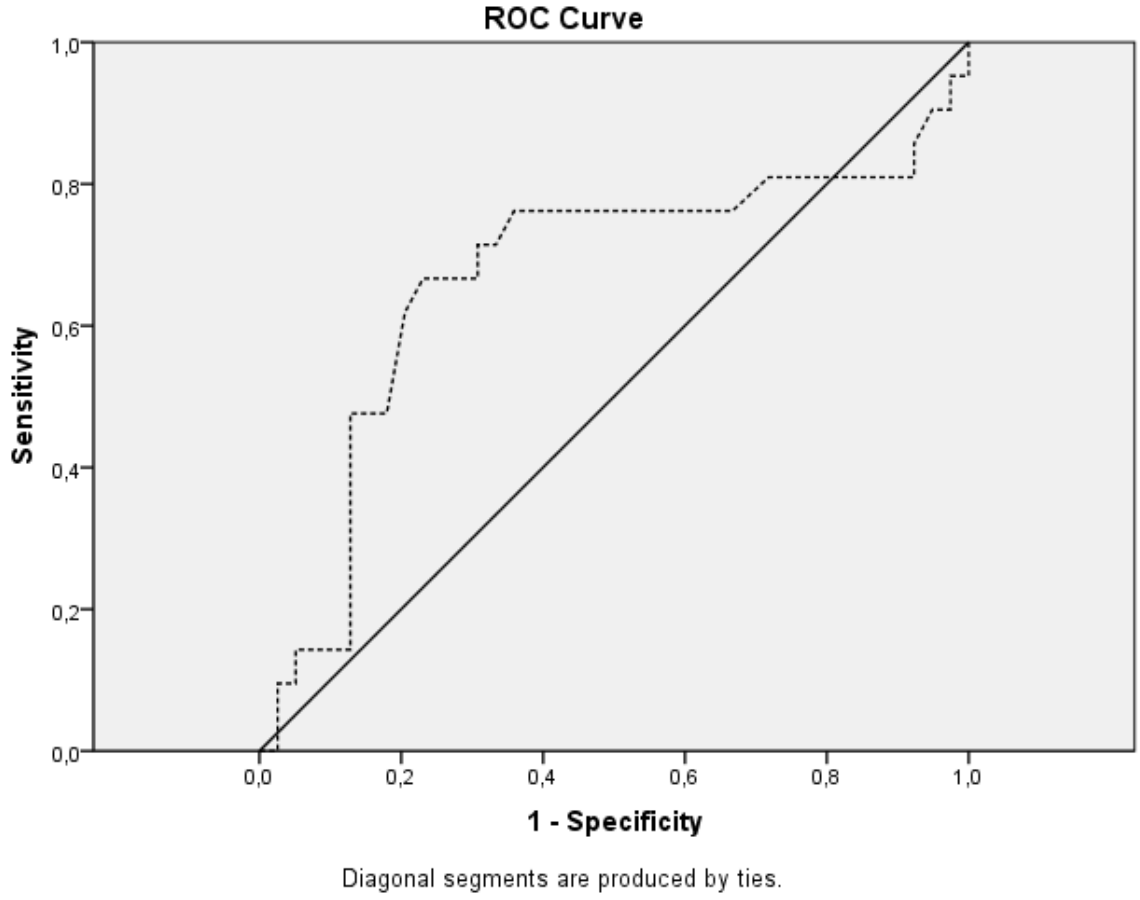
DKK-1 (pg/ml)	Lazer fotokoagülasyon (N:15)	Anti-VEGF Enjeksiyonu (N:9)	p*
Ortanca (1-3. Çeyreklik)	447,97 (407,43-456,08)	461,75 (443,91-512,83)	0,379
Min-Max	387,16-939,94	366,89-638,51	

*Mann-Whitney *U* testi

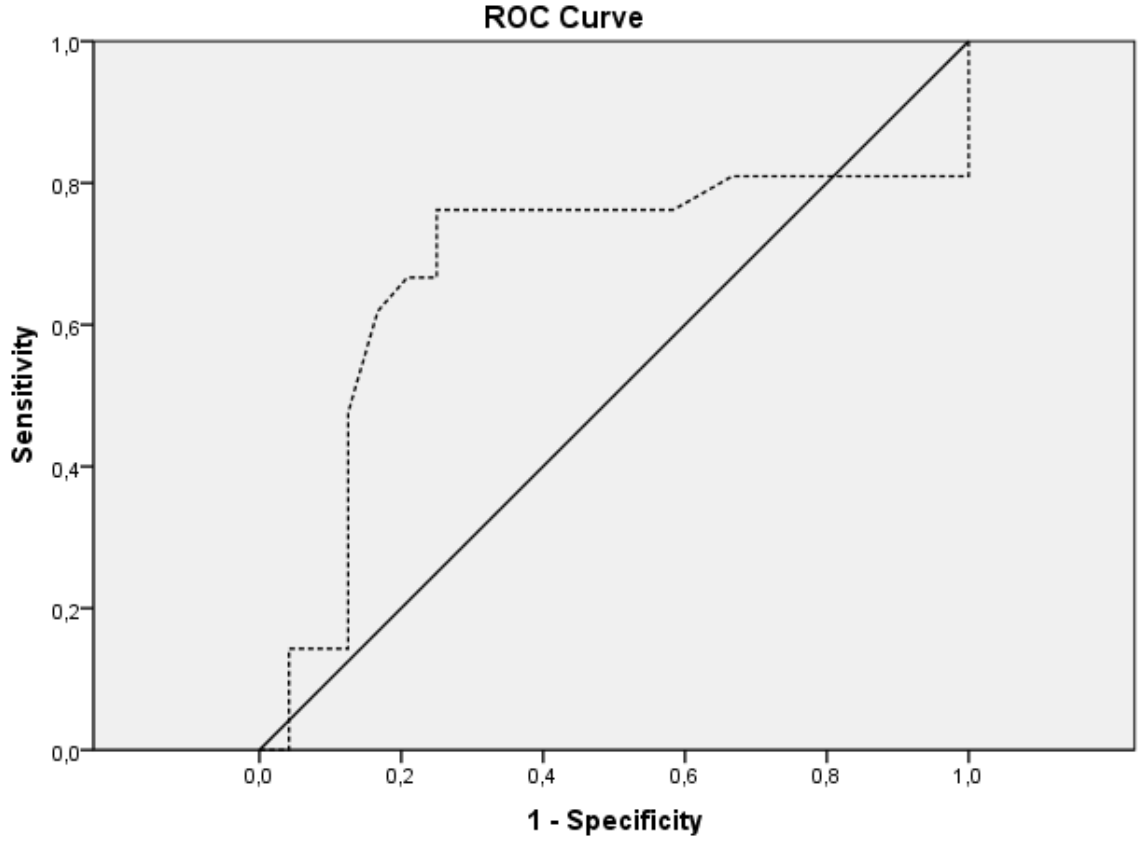
Gruplar arasında DKK-1 düzeylerinin öngörücü etkisini incelemek için ROC analizi yapıldı. Hasta-kontrol grubu için EAA değeri 0,668 olup, p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0,033) (Şekil 3). Tedavi gerektiren ROP hasta-kontrol grubu için EAA değeri 0,679 olup p değerinin anlamlı olduğu saptandı (p=0,041) (Şekil 4).

Tedavi gerektirmeyen ROP hasta-kontrol grubu için EAA değeri 0,651, ancak p değeri 0,147 olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi (Şekil 5).

Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP hasta grubu arasında yapılan analizde ise EAA değeri 0,624, p değeri 0,199 olarak hesaplandı (Şekil 6) (Tablo 12).

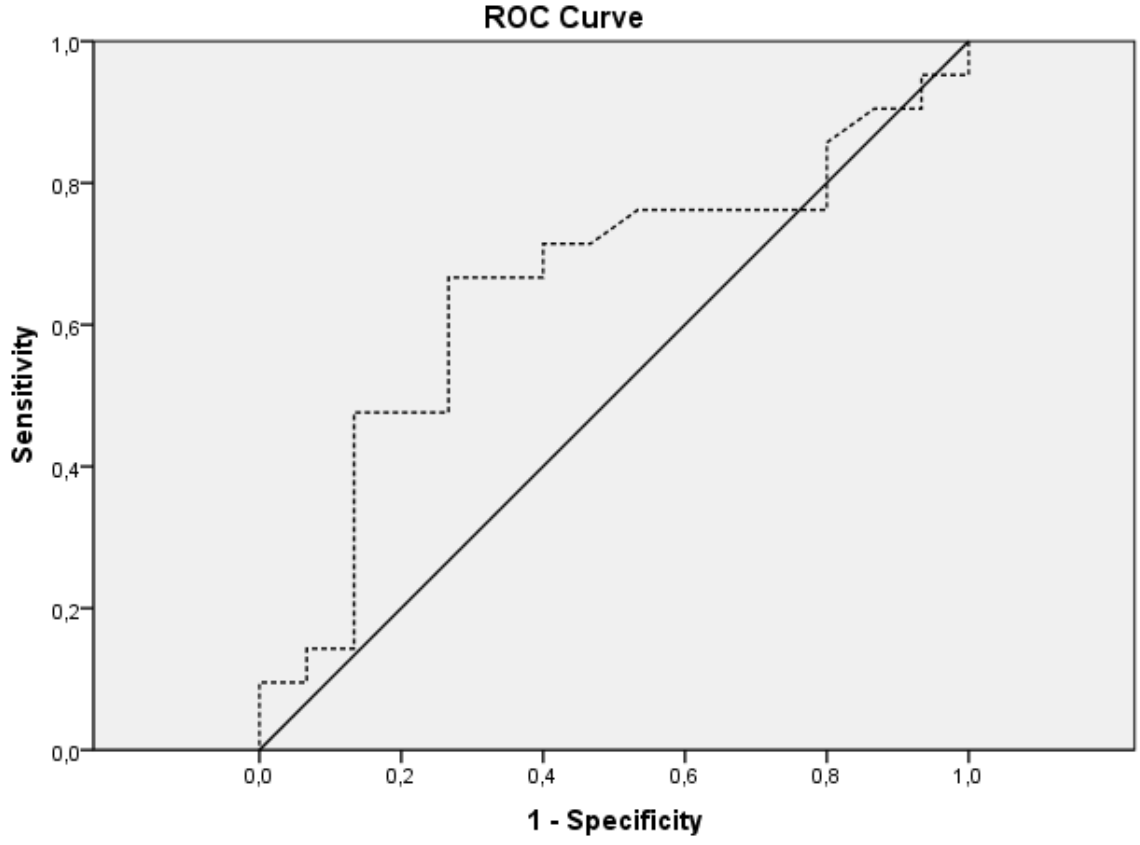


Şekil 3. ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarında DKK-1 için çizilen ROC eğrisi



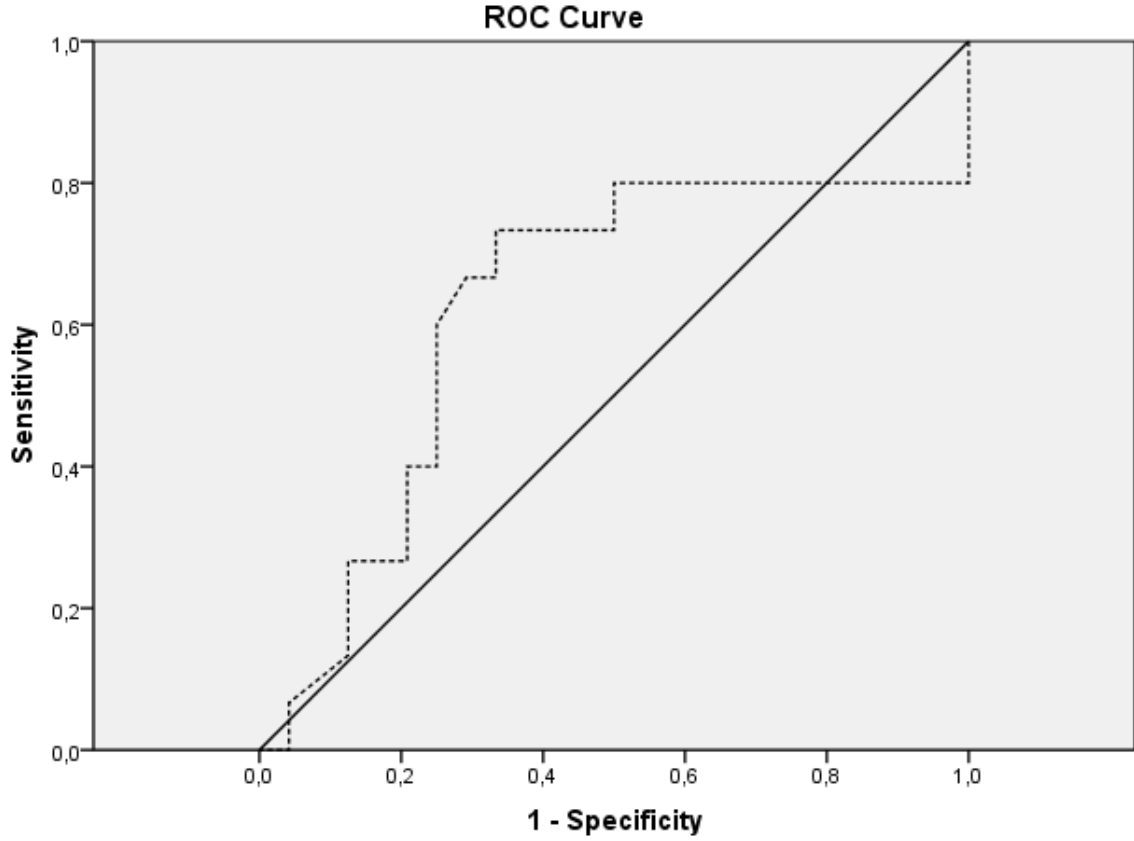
Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 4. Tedavi gerektiren ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarında DKK-1 için çizilen ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 5. Tedavi gerektirmeyen ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarında DKK-1 için çizilen ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 6. Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP hasta gruplarında DKK-1 için çizilen ROC eğrisi

Tablo 12. ROP tanısı alan hasta ve kontrol gruplarında DKK-1 için yapılan ROC analiz sonucu

Gruplar	EAA	Standart hata	p	%95 Güven Aralığı
Hasta-Kontrol grubu	0,668	0,082	0,033	0,506-0,829
Tedavi gerektiren ROP hasta-Kontrol grubu	0,679	0,090	0,041	0,502-0,855
Tedavi gerektirmeyen ROP hasta-Kontrol grubu	0,651	0,095	0,147	0,465-0,837
Tedavi gerektiren ROP-Tedavi gerektirmeyen ROP hasta grubu	0,624	0,101	0,199	0,425-0,822

EAA: Eğri Altındaki Alan

ROC analizine göre hasta-kontrol grubu için belirlenen cut-off değeri 516,892 olarak hesaplandı. Bu değerde duyarlılık %66,7, özgüllük %76,9, pozitif prediktif değer %60,9, negatif prediktif değer %81,1 olarak hesaplandı. Tedavi gerektiren ROP hasta-kontrol grubu için belirlenen cut-off değeri 480,4055 olup, duyarlılık %76,2, özgüllük

%75,0, pozitif prediktif değer %72,7, negatif prediktif değer %78,3 olarak hesaplandı (Tablo 13).

Tablo 13. DKK-1 ROC analizi ile belirlenen cut-off değerleri

Özellikler	Cut-Off Değeri	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hasta-Kontrol grubu	516,892	66,7	76,9	60,9	81,1
Tedavi gerektiren ROP Hasta-Kontrol grubu	480,4055	76,2	75,0	72,7	78,3

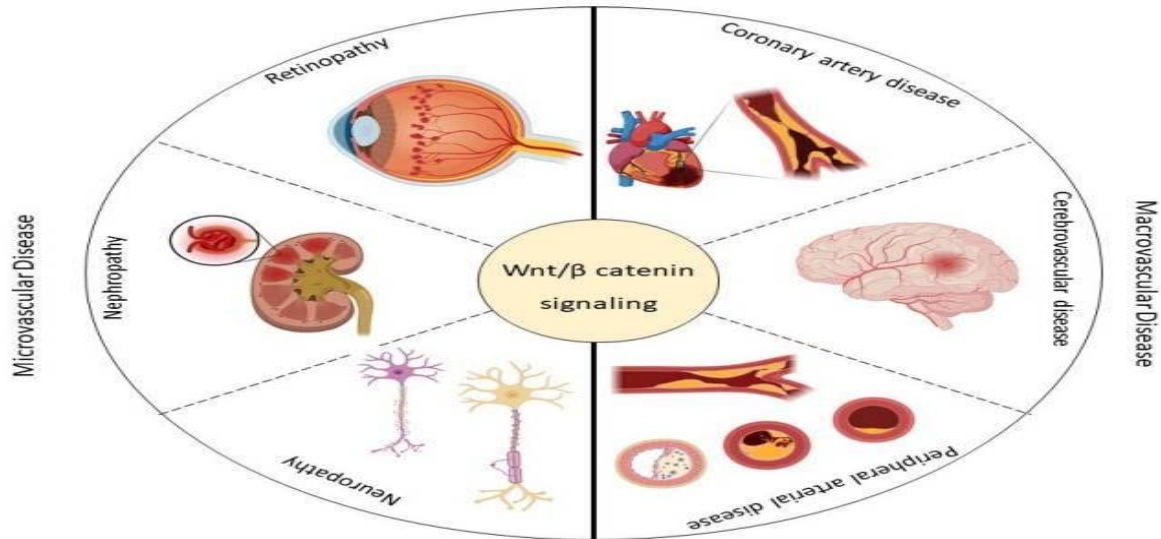
5. TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi, prematüre bebeklerde görülen, retinanın damarsal yapılanmasında patolojik gelişim ile seyreden bir hastalıktır. İlk olarak Terry tarafından 1942 yılında "retrolental fibroplazi" terimi kullanılarak tanımlanmıştır (Terry 1942).

ROP şiddetli görme bozukluğu ya da körlük ile sonuçlanabilmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı körlüğün en önemli sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (Li ve ark. 2013).

ROP'un günümüzde hala ciddi bir sorun olması nedeniyle biz de çalışmamızda ROP'u erken tanımak, prognozunu belirlemek, yeni bir biyobelirteç ortaya koyabilmek ve literatüre katkı yapabilmek için ROP'un Wnt/ β -Katenin yolağı ile ilişkisi olup olmadığını ve bu yolağın baskılanmasını sağlayan proteinlerden biri olan DKK-1 ile ilişkisi olup olmadığını incelemeye çalıştık. Literatürde ulaşılabildiğimiz kadarıyla çocuk hastalarda benzer çalışma yoktu; ancak diyabet tanılı erişkin hastalar (Chen ve Ma 2017); ve hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar mevcuttur (Chen ve ark. 2013).

Tip 2 DM'de meydana gelen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda hastalığın kendisine ek olarak Wnt sinyal yolağının etkisi olduğu düşünülmektedir.



Şekil 7. Tip 2 diyabetes mellitus ile ilişkili mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ve bunların Wnt sinyal yolağı ile olası ilişkileri (Catalano ve ark. 2020).

Diyabetik retinopati, tip 2 DM hastalarında erken körlüğün önde gelen nedenidir (Strain ve Paldánus 2018). Wnt sinyal yolağındaki mutasyonlar, insanlarda retinopatinin

patolojik damarlarının bazı özelliklerine sahip kusurlu retinal damarlanmaya neden olur (Chen ve ark. 2011). Wnt sinyal yolağı diyabetik retinopatili hastalarda aşırı aktive olduğundan retinal inflamasyonla beraber retinal anjiyogenezise neden olur ve retinopati gelişmesine yol açar (Chen ve Ma 2017).

Fzd4/7 reseptörleri ve LRP5/6 yani kanonik Wnt sinyal yolağında görevli reseptörler retinopatili fare modellerindeki patolojik neovaskülarizasyonda önemli ölçüde artmıştır (Chen ve Ma 2017). Benzer şekilde, retinal β -katenin seviyeleri diyabetik retinopatisi olan hastaların retinasındaki hücrelerde diyabetik olmayan donörlere kıyasla artmıştır (Chen ve ark. 2013).

Serin proteaz inhibitörü A3K (SERPINA3K), endostatin, kallistatin, pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) ve miR-184 gibi Wnt yolu inhibitörleri diyabetik retinopati hastalarının gözlerinde azalmıştır (Takahashi ve ark. 2015).

Wnt yolağı retinopati hastalarında gereğinden fazla çalışır; bu nedenle, DKK-1 ile Wnt sinyallemesinin bloke edilmesi retinal inflamasyonu azaltır; ve diyabetik retinopati hastalarında vasküler sızıntıyı ve neovaskülarizasyonu iyileştirir (Chen ve ark. 2013). Birlikte ele alındığında, Wnt yolağının bloke edilmesi retinopatinin tedavisi için etkili yeni bir strateji gibi görünmektedir (Sanabria-de la Torre ve ark. 2022).

Çalışmamızda, ROP ile ilişkili çeşitli faktörler değerlendirilmiş ve DKK-1 düzeylerinin hastalık patogenezindeki rolü araştırılmıştır. Çalışmaya ROP tanısı alan 39 hasta ve ROP tanısı almayan 21 kontrol hastası dahil edildi. ROP tanısı alan 39 hastanın 24'ü (%61,5'i) tedavi gerektiren ROP, 15'i (%38,5) tedavi gerektirmeyen ROP idi .

Çalışmamızda ROP tanısı alan hastaların anne yaşı ortancası 27, tedavi gerektiren ROP tanısı alan hastaların anne yaşı ortancası 26,5 yıl, ROP tanısı alıp tedavi gerektirmeyen hastaların 28,0 yıl, kontrol grubunun ise 29,0 yıl idi. ROP tanısı alanların ve kontrol grubunun anne yaşları benzerdi ($p=0,397$). Üç grup arasında anne yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,638$). Literatürde anne yaşı ile ROP gelişimi arasında çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen; bir çalışmada özellikle 20-35 yaş arası annelerde ROP riski açısından bir farklılık bulunamamıştır (Yuan ve ark. 2017). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde anne yaşı ile ROP arasında bir ilişki olmadığı, anne yaşının ROP riskini etkilemediği görüldü. Çalışmamızda ROP tanısı alan hastaların gebelik haftası

ortancası 27,0 tedavi gerektiren ROP tanısı alan hastaların gebelik haftası ortancası 26,0, ROP tanısı alıp tedavi gerektirmeyen hastaların 28,0, kontrol grubunun ortancası ise 30,0 hafta idi. ROP tanısı alan hastaların gebelik haftası kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,002$). Üç grup arasında da gebelik haftası açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0,005$). Farkın tedavi gerektiren ROP hastalarının gebelik haftasının kontrol grubundan daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi. ROP sıklığının ve risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde gebelik haftası düştükçe ROP sıklığının arttığı gösterilmiştir (Yılmaz ve ark. 2018). Çalışmamızda hastaların doğum kilosu ortancası 960,0 gram, kontrol grubunun ise 1030,0 gramdı. Hastaların ve kontrol grubunun doğum kiloları benzerdi ($p=0,556$). Tedavi gerektiren ROP tanısı alan hastaların doğum kilosu ortancası 790,0 gram, tedavi gerektirmeyen ROP tanılı hastaların ise 1000,0 gram olduğu tespit edildi. Her üç grubun doğum kiloları benzerdi ($p=0,632$). Bu durum her üç grubun birbirine benzer özellikte olmasını amaçlamamız ve birbirine çok yakın gestasyon haftasında doğan prematüre bebeklerden örnek almamız nedeniyle doğum kilolarında birbirine yakın olmasını normal olarak yorumladık. Buna ek olarak bizim çalışmamız da literatürdeki diğer çalışmalar gibi DDA ve ÇDDA'lı prematüre bebeklerde ROP gelişme riskinin arttığını doğrulamıştır (Çetinkaya ve ark. 2020)

Çalışmamızda hasta grubunda çoğul gebelik sayısı 8 (%20,5) olarak saptanmış, tedavi gerektiren ROP hastalarının 4'ünün (%16,7) tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 4'ünün (%26,7) ve kontrol grubunun 6'sının (%28,6) çoğul gebelik öyküsüne sahip olduğu saptanmış; ancak, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,345$). Özellikle üçüz bebeklerde yapılan çalışmalarda, çoğul gebeliğin ROP için bağımsız bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir; yine aynı çalışmada üçüz doğan prematüre bebeklerde ROP gelişimi ile tekiz doğan prematüre bebeklerde ROP gelişimi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekeroğlu ve ark. 2016). Bu durum bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuç ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda hasta grubunda erkek bebek sayısı 17 (%43,6), kontrol grubunda ise 7 (%33,3) idi. Grupların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,439$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının 14 ü (%66,7) kız, 7'si (%33,3) erkek, tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 6'sı (%40,0) kız, 9'u (%60,0) erkek, kontrol grubunun ise 16'sı (%66,7) kız, 8'i (%33,3) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,189$). Çeşitli çalışmalarda, ROP gelişimi ile cinsiyet arasında birbirinden farklı bulgular bildirilmiştir. Literatürdeki bir çalışmada, ROP gelişen bebeklerde erkek cinsiyet oranının daha düşük olduğu

belirtilmiştir (Turhan ve ark. 2009); başka bir çalışmada ise, erkek bebeklerde daha fazla ROP görüldüğü bildirilmiştir (Günay ve ark. 2014). Bu durum, cinsiyetin ROP gelişimi üzerindeki etkisinin farklı çalışmalarda değişebileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, literatürde cinsiyetin ROP gelişimi üzerindeki etkisi konusunda bilgiler birbiriyle tutarsızdır. Bu nedenle, cinsiyetin ROP gelişimi üzerindeki etkisini daha kesin bir şekilde değerlendirmek için daha kapsamlı ve homojen hasta gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ROP tanısı alan hastaların 6'sı (%15,4), ROP tanısı almayan kontrol grubunun 7'si (%33,3) SGA idi. Hasta ve kontrol gruplarının kilo persantilleri benzerdi ($p=0,101$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının 3'ünün (%12,5), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 3'ünün (%20,0), kontrol grubunun ise 7'sinin (%33,3) kilo persantili SGA idi. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun kilo persantilleri arasında anlamlı fark bulunamamış olup literatürde de bizim çalışmamıza benzer şekilde SGA bebeklerin ROP riskinde artış saptanmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Avorgbedor ve ark. 2021); fakat literatürdeki bazı çalışmalarda ise SGA bebeklerde ROP riskinde artış olduğu rapor edilmiştir (Uslu ve Bülbül 2011). Literatürde birbiriyle çelişkili sonuçların bulunması nedeniyle SGA ve ROP ilişkisi daha geniş kapsamlı araştırmalarla değerlendirilmelidir. Çalışmamızda ROP tanısı alan hasta grubunun 9'u (%23,1) bir doz, 22'si (%56,4) iki doz, kontrol grubunun 9'u (%42,9) bir doz, 9'unun (%42,9) ise iki doz antenatal betametazone aldığı belirlendi. Hasta ve kontrol gruplarında betametazone kullanım oranları benzerdi ($p=0,279$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının 5'inde (%20,8) bir, 13'ünde (%54,2) iki doz, tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 4'ünde (%26,7) bir, 9'unda (%60,0) iki doz, kontrol grubunun ise 9'unda (%42,9) bir, yine 9'unda (%42,9) iki doz antenatal betametazone kullanımı vardı. Antenatal betametazon tedavisinin ROP üzerindeki etkileri konusunda literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle, antenatal kortikosteroid kullanımının prematüre bebeklerde solunum yolu hastalıkları ve bazı nörolojik komplikasyonların sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu tedavinin ROP gelişimi üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda antenatal betametazon kullanımının ROP riskini artırdığı bildirilirken, diğerlerinde herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Zengin ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda da tedavi gerektirmeyen ROP hastalarında tedavi gerektiren ROP hastalarına kıyasla daha yüksek oranda antenatal betametazon kullanımı saptandı; fakat istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı. Dolayısıyla, antenatal betametazon tedavisinin ROP üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi varlığı ROP tanısı alan hasta grubunda 7 (%17,9) hastada mevcut iken kontrol grubunda 9 (%42,9) hastada saptandı. Kontrol grubunda gebelikte hipertansiyon-preeklampsi sıklığı hasta grubundan anlamlı yüksekti ($p=0,037$). Literatürdeki bazı çalışmalarda preeklampsinin ROP'a karşı koruyucu olduğunu gösteren sonuçlar mevcuttur; fakat gebelik hipertansiyonu ile ROP gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır (Yu ve ark. 2012). Preeklampsi sırasında artan anti-anjiyogenik faktörlerin, özellikle soluble fms-like tyrosine kinase-1'in (sFlt-1), fetal damar gelişimini etkileyerek ROP riskini azaltabileceği öne sürülmüştür. sFlt-1, VEGF ve plasental büyüme faktörü gibi anjiyogenik molekülleri bağlayarak onların etkilerini nötralize eder ve böylece anjiyogenezi inhibe eder (Zhao ve ark 2009). Tedavi gerektiren ROP hastalarının 3'ünde (%12,5), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 4'ünde (%26,7), kontrol grubunun ise 9'unda (%42,9) gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi vardı.. Gruplar arasında gebelikte hipertansiyon-preeklampsi görülme oranları benzerdi ($p=0,071$). Yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde tedavi gerektiren ROP ve tedavi gerektirmeyen ROP hastalarında preeklampsi görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Sancak ve ark. 2019). Çalışmamızda GDM hasta grubunda %5,1 oranında görülürken kontrol grubunda hiç saptanmadı. Tedavi gerektiren ROP hastalarının 2'sinde (%8,3) GDM varken, tedavi gerektirmeyen ROP hastaları ve kontrol grubunda GDM olmadığı belirlendi Bu bulgulara göre, GDM oranları arasında hasta grubu ile kontrol grubu arasında farklar ortaya çıkmaktadır. Gestasyonel diyabetin, tedavi gerektiren ROP hastalarında %8,3 oranında görülmesi, bu durumu önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koyuyor olabilir; ancak tedavi gerektirmeyen ROP hastalarında GDM bulunmaması, bu durumun ROP gelişiminde rolünün sınırlı olduğunu gösteriyor olabilir. Literatürde GDM ile ROP ilişkisini net şekilde inceleyen bir çalışmaya rastlanmamış olup bu durumun kapsamlı şekilde araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunun tamamında (%100), kontrol grubun ise 20'sinde (%95,2) RDS vardı. Hasta grubunun 16'sında (%41,0), kontrol grubunun ise 10'unda (%47,6) BPD olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grubunda BPD oranları benzerdi ($p=0,623$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının 13'ünde (%54,2), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 3'ünde (%20,0), kontrol grubunun ise 10'unda (%47,6) BPD vardı. Her üç grupta BPD görülme oranı benzerdi ($p=0,099$). Bu durumun hasta ve kontrol gruplarının

doğum haftalarının birbirine yakın olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür; çünkü ROP tanısı alan hastaların gebelik haftası ortancası 27, kontrol grubunun ise gebelik haftası ortancası 30'dur; ve bu hastalarda RDS ve BPD'nin yüksek oranlarda görülmesi doğum haftalarının düşük olmasının doğal bir sonucudur. Literatürdeki bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi farklı gruplarda (örneğin ROP tedavisi gerektiren, tedavi gerektirmeyen ve kontrol grubu) BPD görülme oranlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir. (Brown ve ark. 2012). Bazı araştırmalarda ise RDS ve BPD'nin şiddeti ve süresinin ROP gelişimi ile pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmektedir (Thébaud ve ark. 2019.) Literatürde birbiriyle çelişkili yayınların bulunması nedeniyle bu konuda daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda hemodinamik anlamlı PDA oranı ROP tanısı alan hasta grubunda 9 (%23,1), kontrol grubunda ise 2 (% 9,5) hastada saptandı. Hasta ve kontrol grubunda hemodinamik anlamlı PDA oranları benzerdi ($p=0,174$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının 8'inde (%33,3), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 1'inde (%6,7), hemodinamik anlamlı PDA vardı. Yine bu durum hasta ve kontrol gruplarının benzer profilde deneklerden alınmasına bağlanmıştır; ve PDA görülme sıklığının doğum haftasının düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bunlarla beraber literatürdeki bir çalışma hemodinamik anlamlı PDA'nın hayatta kalan bebeklerde ROP gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu durum, hemodinamik anlamlı PDA'nın prematüre bebeklerde retinanın kan akışını etkileyerek ROP gelişimini tetikleyebileceğini göstermektedir (Ford ve ark. 2024).

Çalışmamızda NEK, ROP tanısı alan hasta grubunun 6'sında (%15,4) saptandı. Tedavi gerektiren ROP hastalarının 4'ünde (%16,7), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 2'sinde (%13,3) NEK olduğu, kontrol grubunda ise NEK olmadığı belirlendi. ROP'un şiddeti arttıkça (tedavi gerektiren grup), NEK sıklığının tedavi gerektirmeyen ROP grubuna göre biraz daha fazla olduğu görüldü. Bu, prematürite derecesinin artmasının her iki hastalığı da artırabileceği şeklinde yorumlanabilir. Literatürde, NEK ve ROP arasındaki doğrudan ilişkiyi inceleyen spesifik çalışmalar sınırlıdır; ancak, her iki durumun da prematüre bebeklerde sık görüldüğü ve ortak risk faktörlerine sahip olduğu bilinmektedir (Bilgin ve ark. 2016). Çalışmamızda ROP tanısı alan hastaların 6'sında (%15,4), kontrol grubunun ise 3'ünde (%14,3) kanıtlanmış sepsis vardı. Kanıtlanmış sepsis görülme oranı her iki grupta benzerdi ($p=0,614$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının 3'ünde (%12,5), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 3'ünde (%20,0) kanıtlanmış sepsis

mevcuttu. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda kanıtlanmış sepsis açısından anlamlı fark bulunmamış olup bu durum yine daha önce belirtildiği gibi hasta ve kontrol grubunun benzer özellikleri olan deneklerden seçilmesinden kaynaklandığı düşünüldü; çünkü literatürdeki çalışmalar kanıtlanmış sepsisin ROP tanısı alan hastalarda daha sık görüldüğünü göstermektedir (Turgut ve ark 2009).

Çalışmamızda tedavi gerektiren ROP hastalarının 5'inde (%20,8), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 1'inde (%6,7) kontrol grubunun ise 3'ünde (%14,3) asfiksi vardı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz gibi, literatürdeki bir çalışmada, asfiksi ile ROP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Babayiğit ve ark. 2014). Çalışmamızda tedavi gerektiren ROP hastalarının 2'sinde (%8,3), tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının birinde (%6,7), kontrol grubunun ise 2'sinde (%9,5) İKK vardı. Hasta ve kontrol gruplarında İKK görülme açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,578$). Literatürde, İKK ile ROP arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Yapılan bir çalışmada İKK'lı bebeklerde ROP gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışma ROP'un özellikle şiddetli İKK'lı bebeklerde, daha sık görülebileceğine işaret etmektedir (O'Keefe ve ark. 2001). Başka bir çalışmada ise İKK ve ROP arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (Zhang ve ark. 2021). Literatürdeki çalışmaların tutarsız olması nedeniyle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ROP tanısı alan hasta grubunun 3'üne (%7,7) ve kontrol grubunun 3'üne (%14,3) resüsitasyon uygulaması yapıldığı belirlendi. Resüsitasyon uygulanan hasta oranı her iki grupta benzerdi ($p=0,348$). Buna karşın literatürdeki bir çalışmada resüsitasyon uygulanan bebeklerde ROP gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (Chawla ve ark. 2012). Bu nedenle resüsitasyon ile ROP ilişkisini aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

ROP tanısı alan hasta grubunun 11'inde (%28,2) bir doz, 22'sinde (%56,4) iki doz, kontrol grubunun 9'unda (%42,9) bir doz, 7'sinde (%33,3) iki doz sürfaktan kullanıldığı saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında sürfaktan kullanım oranları benzerdi ($p=0,233$). Çalışmamızda tedavi gerektiren ROP hastalarının 4'ünde (%16,7) bir, 15'inde (%62,5) iki doz, tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 7'sinde (%46,7) bir, 7'sinde (%46,7) iki doz, kontrol grubunun ise 9'unda (%42,9) bir, 7'sinde (%33,3) iki doz sürfaktan uygulaması saptandı ROP gelişimi ile sürfaktan kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, sürfaktan tedavisi uygulanan bebeklerde ROP gelişme oranlarının arttığı gözlemlenmiştir;

ancak, bu durumun doğrudan sürfaktan kullanımından ziyade, bu bebeklerin daha düşük doğum ağırlığına ve gestasyon yaşına sahip olmaları nedeniyle ROP gelişimine daha yatkın olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Kocabeyoğlu ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda gruplar arasında sürfaktan kullanımı arasında anlamlı fark bulunmamasının nedeni de hasta ve kontrol grubunun doğum haftalarının ve doğum kilolarının düşük olması ve tüm gruplarda RDS gelişmesine bağlandı. Çalışmamızda ROP tanısı alan hasta grubunun 37'sine (%94,9) non-invaziv, 35'ine (%89,7) invaziv, kontrol grubunun 20'sine (%95,2) non-invaziv, 16'sına (%76,2) invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı belirlendi. Her iki grupta hem non-invaziv hem de invaziv mekanik ventilasyon uygulanma oranları benzerdi (sırasıyla $p=0,722$; $p=0,153$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının 22'sine (%91,7) non-invaziv mekanik ventilasyon, 20'sine (%83,3) invaziv mekanik ventilasyon, tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının tamamına (farklı günlerde olmak üzere) hem non-invaziv hem invaziv mekanik ventilasyon, kontrol grubunun ise 20'sine (%95,2) non-invaziv mekanik ventilasyon, 16'sına (%76,2) invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı saptandı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun non-invaziv mekanik ventilasyon ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanma süresi açısından hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,266$; $p=0,066$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının non-invaziv mekanik ventilasyon süresi ortancası 13,5 gün, tedavi gerektirmeyen hastaların 22,0 gün kontrol hastalarının ise 26,5 gündü. Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,185$). Genel olarak, ROP gelişimi ve tedavi süreçleriyle ilişkili değerlendirilen faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların bulunmaması, çalışma gruplarındaki prematüre bebeklerin doğum haftalarının ve eşlik eden tıbbi durumların benzerliğine bağlanabilir. Tedavi gerektiren ROP hastalarının invaziv mekanik ventilasyon süresi ortancası 44,0 gün, tedavi gerektirmeyen ROP hastalarının 3,0 gün, kontrol hastalarının ise 7 gündü. İnvaziv mekanik ventilasyon süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının invaziv mekanik ventilasyon süresi hem tedavi gerektirmeyen ROP hastalarından hem de kontrol grubundan daha yüksekti. Bu durum, uzun süreli invaziv mekanik ventilasyonun prematüre bebeklerde oksijen tedavisi ve ventilasyon ile ilişkili komplikasyonların artmasına, dolayısıyla retinal damarlarda oluşan hasar ve anormal vaskülarizasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Literatürde de uzun süreli mekanik ventilasyonun, oksijenin serbest radikaller üretimi ve oksidatif stres yoluyla ROP gelişimini tetikleyebileceği bildirilmiştir. Bu açıdan, tezimizde elde ettiğiniz sonuçlar mevcut literatürle uyumlu görünmekte ve

invaziv mekanik ventilasyon süresinin ROP gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir; literatürdeki, bir çalışmada, oksijen tedavisi süresi ile ROP şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiş ve bir haftadan uzun süren mekanik ventilasyonun ROP gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır(Kavurt ve ark. 2012).

Çalışmamızda ROP tanısı alan hastaların APGAR skoru 1. dk'da 3, 5. dk'da 4, kontrol grubunun APGAR skoru 1. dk'da 4, 5. dk'da 5 olduğu belirlendi. Hem 1 hem de 5. dk'daki APGAR skoru hasta grubunda, kontrol grubundan anlamlı ve daha düşüktü (sırasıyla $p=0,039$; $p=0,021$). Tedavi gerektiren ROP hastalarının APGAR 1. dk skoru 3, 5. dk skoru 4, tedavi gerektirmeyen ROP hastaların 1. dk skoru 3, 5. dk skoru 4, kontrol grubunun ise 1. dk skoru 4, 5. dk skoru 5 olarak belirlendi. Her üç grubun hem 1. hem de 5. dk APGAR skorları benzerdi (sırasıyla $p=0,096$; $p=0,066$). ROP hastalarının daha düşük APGAR skorlarına sahip olması, bu bebeklerin doğum sonrası adaptasyonlarının daha zor olduğunu göstermektedir; ancak, APGAR skorları ile ROP şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığı belirsiz olarak yorumlandı; çünkü her üç grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Düşük APGAR skoru, ROP gelişimi için bir risk faktörü olabilir; fakat bu konu hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Özetle, ROP ile düşük APGAR skoru arasında bir ilişki gözlemlendi; ancak ROP'un şiddeti ile APGAR skoru arasında belirgin bir fark saptanamadı. Literatürdeki çalışmalarda da ROP gelişen bebeklerde 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (Çakır ve ark. 2018).

Çalışmamızda ROP tanısı alan hastaların DKK-1 düzeyi ortalaması $482,47 \pm 110,76$ pg/ml, ortancası 456,08 (427,70-512,83) pg/ml idi. Kontrol grubunun DKK-1 düzeyi ortalaması $542,98 \pm 163,43$ pg/ml, ortancası 537,16 (466,21-595,94) pg/ml olduğu belirlendi. ROP tanısı alan hastaların DKK-1 düzeyi kontrol grubundan anlamlı ve daha düşük saptandı. Tedavi gerektiren ROP hastalarının DKK-1 düzeyi ortancası 450,02 pg/ml, tedavi gerektirmeyen ROP hastaların DKK-1 düzeyi ortancası 488,51 pg/ml, kontrol grubunun ise 537,16 pg/ml olduğu belirlendi($p=0,033$). Tedavi gerektiren ROP tanısı alan hastaların DKK-1 düzeyi, tedavi gerektirmeyen ROP tanısı alan hastaların DKK-1 düzeylerinden düşüktü; ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,202$). Bu durum, tedavi gerektiren ROP hastalarının daha düşük DKK-1 düzeylerine sahip olmasına rağmen, iki alt grup arasındaki farkın net olarak istatistiksel anlamda belirgin olmadığını göstermektedir. Çalışmamızda tedavi gerektiren ROP hastalarının DKK-1 düzeyi kontrol grubundan anlamlı ve daha düşüktü ($p=0,040$). Tedavi gerektirmeyen ROP hastaları ile

kontrol grubu arasında DKK-1 düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,133$). Her üç grup birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında DKK-1 düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,066$). Bu bulgular, DKK-1'in ROP patogenezinde potansiyel bir biyobelirteç veya hedef protein olabileceğini düşündürsede, elde edilen sonuçların daha geniş hasta gruplarında ve farklı merkezlerde tekrarlanması gerekmektedir; ayrıca, DKK-1 düzeylerindeki farklılıkların mekanizmasının daha iyi anlaşılması için moleküler çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

ROP tanısı alan hastaların DKK-1 düzeylerinin genel olarak kontrol grubuna göre daha düşük bulunması, bu proteinin ROP patogenezi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir; literatürde belirtildiği gibi retinopati gelişiminde etkisi olduğu düşünülen Wnt yolağının üzerinde DKK-1'in baskılayıcı etkisi olmaktadır; ve özellikle tedavi gerektiren ROP hastalarında düşük bulunması Wnt yolağının aşırı aktive olmasını sağlıyor ve ROP gelişimine yol açıyor olabilir; ayrıca özellikle tedavi gerektiren ROP hastalarında bu düşüklüğün daha belirgin olması, DKK-1'in hastalığın şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Qui ve ark. 2014).

Çalışmamızda tedavi gerektiren ROP hastalarında lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilenlerde DKK-1 düzeyi ortancası 447,97 pg/ml, anti-VEGF enjeksiyonu yapılarak tedavi edilenlerde ise 461,75 pg/ml olarak saptandı. Tedavi şekline göre DKK-1 düzeyinin anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p=0,379$).

Çalışmamızda gruplar arasında DKK-1 düzeylerinin öngörücü etkisini incelemek için ROC analizi yapıldı. Hasta grubu ve kontrol grubu için EAA değeri 0,668 olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,033$). Tedavi gerektiren ROP hasta-kontrol grubu için EAA değeri 0,679 olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,041$). Tedavi gerektirmeyen ROP hasta-kontrol grubu için EAA değeri 0,651; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p=0,147$). Tedavi gerektiren ve gerektirmeyen ROP hasta grubu arasında yapılan analizde ise EAA değeri 0,624 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,199$).

ROC analizine göre hasta-kontrol grubu için belirlenen cut-off değeri 516,892 olarak hesaplandı. Bu değerde duyarlılık %66,7, özgüllük %76,9, pozitif prediktif değer %60,9, negatif prediktif değer %81,1 olarak hesaplandı. Tedavi gerektiren ROP hasta-kontrol grubu için belirlenen cut-off değeri 480,4055 olup, duyarlılık %76,2, özgüllük %75,0, pozitif prediktif değer %72,7, negatif prediktif değer %78,3 olarak hesaplandı.

Tedavi gerektiren ROP hastalarının ayırımı için belirlenen eşik değeri (480,4055 pg/ml), kontrol grubu için belirlenen eşik değerden daha düşüktür. Duyarlılık %76,2 ile daha yüksek, yani bu değeri tedavi gerektiren ROP hastalarını yakalamada daha başarılıdır. Özgüllük %75,0 olup, kontrol grubunu tanımlamada da başarılıdır. Negatif prediktif değeri %78,3 olması, 480,4055 pg/ml'nin üzerindeki bireylerin büyük çoğunluğunun tedavi gerektirmeyeceğini göstermektedir. Pozitif prediktif değeri %72,7 olduğu için, bu değeri altındaki hastaların tedavi gerektiren ROP geliştirme ihtimali yüksektir; ancak kesin bir tanı koymak için tek başına yeterli değildir. DKK-1 düzeyi ROP hastalığını belirlemede yardımcı olabilir ancak kesin bir biyobelirteç olarak yeterince güçlü görünmemektedir. 516,892 pg/ml altındaki DKK-1 değerleri, ROP riski açısından dikkat edilmesi gereken hastaları belirlemede kullanılabilir. 480,4055 pg/ml altındaki DKK-1 seviyeleri, özellikle tedavi gerektiren ROP hastalarını tanımlamada daha yüksek duyarlılık gösterdiği için, bu grupta risk değerlendirmesi açısından önemli olabilir. Negatif prediktif değerlerin yüksek olması belirlenen eşik değerlerin üzerindeki hastaların büyük çoğunluğunun ROP geliştirmeyeceğini gösteriyor; ancak pozitif prediktif değerlerin tam anlamıyla yüksek olmaması, bu eşik değerlerin tek başına tanı koymada yeterli olmayabileceğini gösteriyor. Sonuç olarak, DKK-1 düzeyi ROP tanısı ve şiddetini belirlemede yardımcı bir biyobelirteç olabilir; ancak klinik karar verme sürecinde başka parametrelerle desteklenmelidir.

Sonuç olarak çalışmamız serum DKK-1 düzeylerinin ROP tanısı alan bebeklerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunduğu ve özellikle tedavi gerektiren ROP vakalarında bu farkın daha belirgin olduğu ortaya koymuştur. Bu durum, DKK-1'in ROP tanısında potansiyel bir yardımcı biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir; ancak, elde edilen pozitif ve negatif prediktif değerlerin tam olarak yüksek olmaması, DKK-1'in tek başına tanı koymada yeterli olmadığını; klinik ve diğer biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin gerekliliğini işaret etmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, DKK-1 düzeylerinin dinamik değişimi, diğer biyobelirteçlerle korelasyonu ve uzun dönem takip çalışmaları, ROP tanısında, şiddetinde ve prognoz belirlemede DKK-1'in yerinin netleştirilmesine katkı sağlayacaktır. DKK-1'in ROP tanısında biyobelirteç olarak yerinin belirlenebilmesi için, daha geniş ölçekli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Prematüre retinopatisi, prematüre bebeklerde retinal damar oluşumunun patolojik şekilde gelişmesi sonucu ciddi görme kayıplarına yol açabilen önemli bir sorundur.
2. Çalışmaya toplamda 63 prematüre bebek dahil edilmiştir. Bunların 24'ü tedavi gerektiren ROP, 16'sı tedavi gerektirmeyen ROP, 23'ü ise ROP tanısı almayan kontrol grubu olarak belirlenmiştir.
3. Çalışmamızda ROP tanısı alan hastalar ile kontrol grubunun anne yaşı, doğum kilosu ve diğer demografik özellikleri benzer bulunmuştur. Doğum kilolarının benzerliği, çalışma gruplarının birbirine benzer özellikleri olan prematüre bebeklerden seçilmiş olmasına bağlanmıştır.
4. ROP tanısı alan bebeklerin gebelik haftası, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır.
5. Çoğul gebelik oranı, cinsiyet dağılımları ve SGA oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.
6. Antenatal betametazone kullanımında, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
7. Gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi görülme oranları, kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum bazı koruyucu mekanizmaların etkisine işaret edebilir.
8. GDM görülme oranı, özellikle tedavi gerektiren ROP vakalarında belirgin artmış olup, GDM'nin ROP gelişiminde potansiyel bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.
9. ROP'lu hastalarda RDS ve BPD gibi neonatal komplikasyonların yüksek oranlarda görülmesi düşük gebelik haftası ve DDA ile ilişkilendirilebilir.
10. Hemodinamik olarak anlamlı PDA görülme oranında, hasta ve kontrol grubundaki prematüre bebeklerin benzer özelliklere sahip olması nedeniyle gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

11. NEK ve kanıtlanmış sepsis görülme oranlarında, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.
12. Asfiksi oranları hasta ve kontrol grupları arasında benzerlik gösterirken, bu durum ROP gelişimi ile asfiksinin direkt ilişkisinin net olmadığını düşündürmektedir. İKK görülme oranlarında da gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiş olup, İKK'nin ROP üzerindeki etkisine dair literatürde tutarsız sonuçlar bildirilmiştir.
13. Resüsitasyon uygulama oranları, çalışma grupları arasında benzer bulunmuştur.
14. APGAR skorları, ROP tanısı alan bebeklerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş olup doğum sonrası adaptasyon zorluğunun ROP gelişiminde etkili olduğuna işaret edebilir.
15. ROP tanısı alan bebeklerde serum DKK-1 düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir.
16. Tedavi gerektiren ROP hastalarında DKK-1 düzeylerinin, tedavi gerektirmeyen ROP hastalarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır.
17. ROC analizi sonuçlarına göre, DKK-1 yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olup, ROP tanısında yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.
18. Elde edilen veriler, serum DKK-1 düzeyinin düşük olmasının Wnt/ β -katenin sinyal yolunu aktive ederek ROP gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.
19. İnvaziv mekanik ventilasyon süresi artan hastalarda ROP sıklığının arttığı görülmüştür.
20. BPD tanısı alan bebeklerde ROP gelişme oranının daha yüksek olduğu görülmüş ve bu bebeklerde DKK-1 düzeylerinin düşük olması dikkate değer bulunmuştur.
21. DKK-1 düzeyleri ROP tanısı için tek başına yeterli değildir; ancak diğer biyokimyasal ve klinik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.
22. DKK-1'in ROP ile ilişkisini daha iyi anlamak için geniş ölçekli ve çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

23. DKK-1 ölçümlerinin neonatal yoğun bakım ünitelerinde ROP riski yüksek prematüre bebeklerin takibinde potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

24. DKK-1'in neovaskülarizasyon sürecindeki rolü, ROP'un patofizyolojisi açısından önemli olup, hedefe yönelik tedaviler için ileride araştırılması gereken bir konu olarak öne çıkmaktadır.

25. ROP geçiren bebeklerde miyopi, astigmatizma, retina dekolmanı gibi uzun vadeli görme problemlerinin sık olduğu bilinmektedir. DKK-1 düzeylerinin bu komplikasyonlarla ilişkisi araştırılmalıdır.

26. Çalışmadan elde edilen bulgular, DKK-1 düzeylerinin ROP gelişimi ve şiddeti ile bağlantılı olduğunu ortaya koymakta olup, bu protein gelecekte ROP tanı ve takip süreçlerinde klinik bir belirteç olarak değerlendirilebilir.

7. REFERANSLAR

Aliefendioğlu D, oban A, Hatipoğlu N, Aydın A, zkan B, Darcan Ő, et al. Approach to hypoglycemia in the newborn: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. Turk Pediatri Ars. 2018;53(Suppl 1):224-233.

Andersson J, Magnuson A, Ohlin A. Neonatal pneumothorax: symptoms, signs and timing of onset in the post-surfactant era. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;35(25):5438-5442.

Avorgbedor F, Gondwe KW, Zou B, Conklin JL, Yeo S. A systematic review on outcomes of preterm small for gestational infants born to women with hypertensive disorders in pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs. 2021;35(4):58-68.

Babayiğit A, Bülbül A, Trkoğlu nal E, Uslu S, Gran , Zbarioğlu U, et al. Evaluation of incidence and effective risk factors in development of retinopathy of prematurity. Med J Bakirkoy. 2014;10(4):158-164

Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. Br J Ophthalmol. 2018;102(12):1711-1716.

Bilgin BS, Terek D, Kroğlu A, Yalaz M, Akıs M, elik A, et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nekrotizan enterokolit sıklığı ve özelliklerinin değerlendirilmesi. J Pediatr Res. 2016;3(4):185-190.

Bilic J, Huang YL, Davidson G, Zimmermann T, Bienz M, Niehrs C. Wnt induces LRP6 signalosomes and promotes dishevelled-dependent LRP6 phosphorylation. Science. 2007;316(5831):1619-1622.

Brown KA, Askie LM, Duley L, Schouten LJ, Linde R, Roberts I, et al. Bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants: a meta-analysis. J Perinatol. 2012;32(6):546-551.

Caka C, Güneş Yalçın E. Çocukluktan erişkine bronkopulmoner displazi. Pekcan S, editör. Çocukluktan Erişkine Akciğer Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p. 8-18.

Callanan D. Detecting fever in young infants: reliability of perceived, pacifier, and temporal artery temperatures in infants younger than 3 months of age. *Pediatr Emerg Care*. 2003;19(4):240-243.

Carlo WA. Prematürite ve intrauterin büyüme geriliği.. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW, Behrman RE, editors. *Nelson Pediatri*, 19. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. s. 555-556. Türkçe çeviri.

Case-Smith J, Butcher L, Reed D. Parents report of sensory responsiveness and temperament in preterm infants. *Am J Occup Ther*. 1998;52(7):547-555.

Catalano A, Bellone F, Morabito N, Corica F. Sclerostin and vascular pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4779.

Chawla D, Agarwal R, Deorari A, Paul VK, Chandra P, Azad RV. Retinopathy of prematurity. *Indian J Pediatr*. 2012;79:501-509.

Chen J, Stahl A, Dennison RJ, Smith LEH. Wnt signaling mediates pathological vascular growth in proliferative retinopathy. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2791-2803.

Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):173-178

Chen Q, Ma JX. Canonical Wnt signaling in diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017;139:47-58.

Chen Y, Hu Y, Zhou T, Zhou KK, Ma JX, Boulton M. Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models. *Diabetes*. 2013;62(10):3691-3700.

Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Verma U, Pildes R, Lieberman E, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105(5):1141-1145.

Çakır U, Tayman C, Büyüktiryaki M. Evaluation of the relationship between congenital hypothyroidism and retinopathy of prematurity in very low birth weight newborns. *Kırıkkale Univ Med J*. 2018;20(3):232-240.

Çekinmez EK, Yapıcıoğlu Yıldızdaş H, Özlü F. Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları *Arch Med Rev J*. 2013;22(4):615-630.

Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H, Özmen AT. Prematüre retinopatisi ile serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri arasındaki ilişki. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2020;46(1):47-52.

Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Good WV, Palta M, Wu J, et al. Astigmatism in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology*. 2009;116(2):332-339.

Dayı S, Andıran F. yenidoğanda pnömotoraks ve göğüs tüpü uygulamaları. *J Contemp Med*. 2020;10(1):75-81.

Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Longterm effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr*. 1999;134(4):492-498.

Engle WA. Morbidity and mortality in late preterm and early term newborns: A continuum. *Clin Perinatol*. 2011;38:493–516.

Erdeve Ö, Okulu E, Terrin G, Clyman RI. An update on patent ductus arteriosus and what is coming next. *J Perinatol*. 2020;40(10):1591-1600.

Ford A, Beauchene M, Stanford AH, Klein JM, Dagle JM, Rios DR, et al. Exposure to persistent hemodynamically significant patent ductus arteriosus is associated with retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2024;28(3):103923.

Gay A, Towler DA. Wnt signaling in cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(5):387-396

Ghosh AS, Alvarado ND. Developmental and respiratory consequences of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):295-308.

Günay M, Topçuoğlu S, Çelik G, Gürsoy T. Prematüre retinopatisi: sıklık azalıyor mu? Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2013;44(4):214-219.

Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2012;367(26):2515-2526.

Hellstrom A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. Lancet. 2013;382(9900):1445-1457.

Hwang CB, Kavanagh MW. Management of bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol. 2016;36(1):1-7.

Ikeda S, Kishida S, Yamamoto H, Murai H. Axin, a negative regulator of the Wnt signaling pathway, forms a complex with GSK-3 β and beta-catenin and promotes GSK-3 β -dependent phosphorylation of beta-catenin. EMBO J. 1998;17(5):137-146

İnce Z. Prematüre Retinopatisi. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020b. p. 386-388.

İnce Z. Yüksek Riskli Yenidoğanlar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F, editors. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020a. p. 383-384.

Jiang H, Zhang Z, Yu Y, Zhao Q, Li X, Liu M, et al. Drug discovery of DKK1 inhibitor. Front Pharmacol. 2022;13:847387.

Kagey MH, He X. Rationale for targeting the Wnt signalling modulator Dickkopf-1 for oncology. Oncogene. 2017;36(29):4067-4077.

Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, Baş AY, Demirel N, Türkbay D. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2012;55:125-131.

Kenner C, McGrath J, National Association of Neonatal Nurses. Developmental care of newborns & infants: a guide for health professionals. St. Louis, MO: Mosby; 2004

Klavdianou K, Lioussis SN, Daoussis D. Dkk1: A key molecule in joint remodelling and fibrosis. Mediterr J Rheumatol. 2017;28(4):174-182.

Kocabeyoğlu S, Kadayıfcılar S, Eldem B. Prematüre retinopatisinde klinik seyir, tedavinin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. Turk J Ophthalmol. 2011;41(3):128-132.

Koç E, Yağmur Baş A, Özdek ř, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. Turk Pediatri Ars. 2018;53(Suppl 1):151-160.

Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. J AAPOS. 2012;16(6):501-507.

Korinek V, Barker N, Weger R, Kinzler KW, Von Kessler DP, Schussler D, et al. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC^{-/-} colon carcinoma. Science. 1997;275(5307):1784-1787.

Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. Semin Neonatol. 2003;8(6):449-459.

Li ML, Hsu SM, Chang YS, Lin YC, Chen YJ, Tsai HJ, et al. Retinopathy of prematurity in southern Taiwan: a 10-year tertiary medical center study. J Formos Med Assoc. 2013;112(7):445-453.

Liu C, Li Y, Semenov M, Han C, Tan Y, Zhang Z, et al. Control of beta-catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. Cell. 2002;108(6):837-847.

Logan CY, Nusse R. Wnt signaling in development and disease. Annu Rev Cell Dev Biol. 2004;20:781-810.

Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. J Perinatol. 2004;24(8):494-499.

Mac Donald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. Dev Cell. 2009;17(1):9-26.

Mao B, Wu W, Davidson G, Yang S, Jiang Z, Li L, et al. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature*. 2002;417(6889):664-667.

Mazon M, Masi D, Carreau M. Modulating Dickkopf-1: A strategy to monitor or treat cancer? *Cancers (Basel)*. 2016;8(3):62.

Mishra S, Agarwal R, Jeevasankar M, Paul VK. Apnea in the newborn. *Indian J Pediatr*. 2008;75(1):57-61.

Niehrs C. function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene*. 2006;25(52):7469-7481.

Niida A, Hiroko T, Kasai M, Yamamoto H, Nishida E, Kikuchi A, et al. DKK1, a negative regulator of Wnt signaling, is a target of the beta-catenin/TCF pathway. *Oncogene*. 2004;23(52):8520-8526.

Oygür N. Nekrotizan enterokolit. In: Yurdakök M, Erdem G, editors. *Neonatoloji*. 2. baskı. İstanbul: Alp Ofset; 2004. s. 552-556.

O'Keefe M, Kafil-Hussain N, Flitcroft I, Lanigan B. Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(3):357-359.

Özalkaya E, Özgün Karatepe H, Topçuoğlu S, Dinçer E, Ovalı F. premature yenidoğanlarda pulmoner kanama risk faktörleri. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2015, 46(3):116-119.

Özek E, Gülcan Kersin S. intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Türk Pediatri Ars*. 2020;55(3):215-221.

Qiu F, He J, Zhou Y, Bai X, Wu G, Wang X, et al. Plasma and vitreous fluid levels of Dickkopf-1 in patients with diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2014;28(4):402-409.

Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):645-649.

Sanabria-de la Torre R, González-Salvatierra S, García-Fontana C, Andújar-Vera F, García-Fontana B, Muñoz-Torres M, et al. Exploring the role of sclerostin as a biomarker of cardiovascular disease and mortality: A scoping review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15981

Sancak S, Topçuoğlu S, Çelik G, Günay M, Karatekin G. Prematüre retinopatisi sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2019;50(1):63-68.

Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Hardy RJ, Phelps DL, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993;100(2):230-237.

Sen P, Rao C, Bansal N, Mahavir SB. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatr Child Health*. 2016;21(2):101-104.

Smith LEH. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*. 2005;88(4):237-244.

Stahl A, Hellstrom A, Smith LEH. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: Has the time come? *Neonatology*. 2014;106(3):254-260.

Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:57.

Şekeroğlu MA, Hekimoğlu E, Çelik Ü, Kale Y, Baş AY. Üçüz bebeklerde prematüre retinopatisi. *Turk J Ophthalmol*. 2016;46(3):114-117.

Takahashi Y, Chen Q, Rajala RV, Ma JX. MicroRNA-184 modulates canonical Wnt signaling through the regulation of frizzled-7 expression in the retina with ischemia-induced neovascularization. *Mol Ther*. 2015;23(1):50-61.

Tatlı G, Bumin G, Elbasan B, Mutlu A, Akyürek G. Comparison of sensory functions of premature and late premature infants: A randomized controlled trial. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2023;11(1):11-18.

Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203-204.

Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):78

Turgut Öztürk B, Kerimoğlu H, Büyükbaş Z, Annagür A, Okka M, Özkağnıcı A. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri, tarama ve tedavi sonuçları. *Turk J Ophthalmol.* 2009;39(6):446-452.

Turhan AH, Özkan BA, Sarı A, Balcı S, Atıcı A. Prematüre retinopatisi tarama sonuçlarımız. *Çocuk Dergisi.* 2009;9(1):29-33.

Ueland T, Otterdal K, Lekva T, Damås JK, Løland KH, Dahl TB, et al. Dickkopf-1 enhances inflammatory interaction between platelets and endothelial cells and shows increased expression in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(11):2317-2323.

Uslu S, Bülbül A. Neonatoloji bakış açısı ile prematüre retinopatisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni.* 2011;45(4):142-152.

Xu X, Lan X, Fu S, Zhang Q, Gui F, Jin Q, et al. Dickkopf-1 exerts protective effects by inhibiting PANoptosis and retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;617(2):69-76.

Yılmaz C, Altun Köroğlu Ö, Yılmaz D, Akça H, Çetinkaya S, Gökçay G. Prematüre retinopatisi sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2018;49(2):49-55.

Yuan J, Zhang Q, Wang L, Li Y, Chen Y, Xu X, et al. The effect of maternal age on the incidence of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Acta Ophthalmol.* 2017;95:36-40.

Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, Zhang J. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics.* 2012;130(1):101-107

Zeng X, Tamai K, Doble B, Li S, Huang H, Habas R, et al. A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation. *Nature*. 2005;438(7069):873-877.

Zhang L, Zhang S, Wu X, Zhao W, Lu X, Li J, et al. Severe retinopathy of prematurity is not independently associated with worse neurodevelopmental outcomes in preterm neonates. *Front Pediatr*. 2021;9:679546

Zhao S, Gu X, Groome LJ, Wang Y. Decreased nephrin and GLEPP-1, but increased VEGF, Flt-1, and nitrotyrosine expressions in kidney tissue sections from women with preeclampsia. *Case Reports Reprod Sci*. 2009;16(10):970-979

Zhao X, Sun S, Xu J, Luo Y, Xin Y, Wang Y. MicroRNA-152 inhibits cell proliferation of osteosarcoma by directly targeting Wnt/ β -catenin signaling pathway in a DKK1-dependent manner. *Oncol Rep*. 2018;40(2):767-774.

Zengin N, Özer EA, Zengin MÖ, Türe G, Sütçüoğlu S, Talay E. Evaluation of the prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2014;57:87-96.