

Prematüre Retinopatisi Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity

Selim SANCAK¹, Sevilay TOPÇUOĞLU², Gökhan ÇELİK³, Murat GÜNAY⁴
Güner KARATEKİN⁵

1. Dr., S.B.Ü., Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

2. Doç. Dr., S.B.Ü., Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

3. Op. Dr., S.B.Ü., Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Göz Hast. Kliniği, İstanbul, Türkiye

4. Op. Dr., S.B.Ü., Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Göz Hast. Kliniği, İstanbul, Türkiye

5. Prof. Dr., S.B.Ü., Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Prematüre retinopatisi (PR) sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi.

Gereçler ve Yöntem: Dört yıllık sürede (1 Ocak 2011 - 27 Aralık 2014) yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takip edilen, gebelik yaşı ≤ 32 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1500 g 888 preterm yenidoğanın PR tarama sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Tedavi alan ve almayan preterm verileri Student T ve Ki kare testleri ile karşılaştırıldı. PR tedavisi için anlamlı bulunan değişkenler bağımsız risk faktörleri açısından lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: PR saptanan 386 hastanın ortalama gebelik yaşı 28.6 ± 1.9 hafta ve doğum kilosu 1085 ± 287 g, PR olmayan 502 hastanın ise 30.3 ± 1.7 hafta ve 1413 ± 298 g bulundu. PR oranı % 43 saptandı. PR olan hastalar, tedavi alanlar ve almayanlar şeklinde incelendiklerinde; tedavi alan 114 (% 29.5) hastanın ortalama gebelik yaşı 27.43 ± 2.03 hafta ve doğum kilosu 969 ± 276 g, tedavi almayan 272 (% 70.5) hastanın ise 29.07 ± 1.73 hafta ve 1134 ± 278 g bulundu. Tekli oran karşılaştırılmalarında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, antenatal steroid yokluğu, koryoamniyonit, respiratuar distress sendromu, inotrop kullanımı, eritrosit transfüzyonu, sepsis, patent duktus arteriosus, intraventricüler kanama ve toplam oksijen verilme süreleri farklı bulundu. Lojistik regresyon analizinde ise gebelik yaşı [Relative risk (RR): 0.74, % 95 Confidence interval (CI): 0.63 - 0.87], erkek cinsiyet (RR: 1.9, % 95 CI: 1.14 - 3.17) ve eritrosit transfüzyonu (RR: 2.52, % 95 CI: 1.3 - 4.9) bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

Sonuç: Aşırı preterm yenidoğanların sağ kalımlarındaki artış nedeniyle prematüre retinopatisi sıklığı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Etkili risk faktörlerinin azaltılması ile retinopati morbiditesi azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: prematüre retinopatisi, preterm yenidoğan

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence and risk factors of retinopathy of prematurity.

Material and Methods: Results of ROP screening of the four years period (from 1 January 2011 to 27 December 2014) were assessed retrospectively. Data of preterm newborns with and without intervention for ROP were compared with statistics of Student T and Ki square tests. Variables that are found significant for ROP with intervention were examined with logistic regression analysis in term of independent risk factors.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Selim SANCAK

Adres: Zeynep Kamil Kadın ve Çoc. Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast. Burhanettin Üstünel Cd. No:10, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (535) 428 22 24

E-Posta: drselimsancak@gmail.com

Makale Geliş: 25.10.2018

Makale Kabul: 05.03.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.474762>

Results: ROP was detected in 386 preterms with a mean gestational age of 28.6 ± 1.9 weeks and birth weight of 1085 ± 287 and patients without ROP with a mean gestational age of 30.3 ± 1.7 weeks and birth weight of 1413 ± 298 , respectively. The overall incidence of ROP was 43.4 %. Patients with ROP were grouped into with and without intervention; 114 preterms with intervention (29.5 %) had a mean gestational age of 27.43 ± 2.03 weeks and birth weight 969 ± 276 g and 272 preterms without intervention (70.5 %) had a mean gestational age of 29.07 ± 1.73 weeks and birth weight 1134 ± 278 g. Male gender, the absence of antenatal steroid, chorioamnionitis, respiratory distress syndrome, inotrope use, erythrocyte transfusion, sepsis, patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage, and total oxygen use were found significantly higher in the preterms with intervention than the preterms without intervention. On the contrary, gestational age and birthweight birth weight were found significantly lower in the preterms with intervention. Gestational age, male gender, and erythrocyte transfusion were identified as independent risk factors.

Conclusion: ROP remains a crucial issue in excessively preterm newborns that have increased survival rates. Reduction of risk factors may decrease morbidity of ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity, preterm newborn

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) ilk kez 1942 yılında Terry tarafından bildirilmiş, prematüre yenidoğanların vaskülarizasyonu tamamlanmamış retinasında görülen gelişimsel, vasküler, proliferatif retinal bozukluktur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde kortikal körlüğün ardından çocukluk çağı körlüğünün 2. en sık nedenidir (2). PR dünya genelinde önemli miktarda preterm yenidoğanı etkilemektedir. Hastalığın sıklık ve ciddiyeti gebelik yaşı ve doğum ağırlığının azalmasıyla artmaktadır (3). Ciddi PR tedavi edilmediği takdirde retina dekolmanı ile sonuçlanabilmesi nedeniyle erken ve uygun tedavi hastalığın ilerleyişinin durdurulmasında çok önemlidir (4).

Düşük gelir seviyesine sahip ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha ileri doğum haftası ve doğum ağırlığındaki prematüre yenidoğanlarda da PR gelişebilmektedir (5). Bu nedenle batılı gelişmiş ülkelerdeki PR tarama yönergelerinin düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde takip edilmesi durumunda, tedavi alması gereken hastalar gözden kaçırılma riski ile karşı karşıya kalırlar (6). Türkiye'de, PR ile ilgili çok sayıda taramada 32 - 37 gebelik haftası ve 1500 - 2000 g doğum ağırlığı olan daha matür ye-

nidoğanlarda da PR gelişebildiği gösterilmiştir (7-9). PR, gelişmiş ülkelerde ağırlıklı olarak 29 hafta altı preterm yenidoğanlarda gözlenirken gelişmekte olan ülkelerde ise 34 gebelik haftasına kadar uzanan daha geniş bir aralıkta gözlenmektedir.

PR patogenezinin iki aşamalı olduğu düşünülmektedir. Hipotansiyon, hipoksi ya da hiperoksi gibi faktörler tarafından başlatılan ilk hasar sonucunda serbest radikallerin oluşumu ile yeni gelişmekte olan kan damarları hasarlanır ve normal anjiyogenez bozulur. Bu hasarlanma sonrasında damarlar ya normal büyümeye devam ederler ya da yeni gelişen damarlar retinadan vitröz sıvı içerisine anormal şekilde büyürler. Neovaskülarizasyon sonucunda gelişen anormal damarlar retinal ödem ve hemoraji ve devamında gelişen anormal fibrovasküler doku retinal traksiyona neden olabilir ve hatta bazı ciddi vakalarda retinal ayrılma ile sonuçlanabilir. Çoğu olguda anormal fibrovasküler doku az miktarda rezidü bırakarak geriler. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve diğer sitokinler normal retinal damar gelişiminin yanı sıra anormal damar gelişiminde ve neovaskülarizasyonda da etkilidirler (10, 11). VEGF ile birlikte retinal anjiyogenezde önemli etkisi olan diğer bir faktör insülin benzeri büyüme faktörü - I (IGF-I)'dir. Azalmış IGF-I düzeyinin PR gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

Düşük IGF-I düzeyinde damar gelişimi duraksar, avasküler retina hipoksik hale gelir, VEGF düzeyi artar, daha sonra matürasyonla birlikte IGF-I artmaya başlar ve kritik düzeye geldiğinde neovaskülarizasyon tetiklenir.

Bu çalışmada ünitemizdeki 32 gebelik haftası ya da 1500 g altında doğan preterm yenidoğanlarda PR sıklığını belirlemeyi ve tedavi gerektiren ciddi PR vakaları ile tedavisiz gerileyen PR vakalarının risk faktörleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, 1 Ocak 2011 ve 27 Aralık 2014 tarihleri arasında PR risk grubunda olması nedeniyle taranan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların antenatal ve klinik özellikleri ve PR tarama sonuçları SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences 17) programına kaydedildi. Hastalar doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre sınıflandırılarak PR sıklığı belirlendi. Bilgilendirilmiş onam işlem öncesi her anne ve baba yazılı olarak alındı.

Ünitemizde PR muayenesi ≤ 32 gebelik haftası veya ≤ 1500 g doğum ağırlığı olan tüm yenidoğanlara ve > 32 gebelik haftası olan ancak uzun süreli oksijen kullanımı gibi risk faktörleri nedeniyle takip eden hekim tarafından PR muayenesi olması gerektiği düşünülen diğer yenidoğanlara yapılmaktadır. Bu çalışmada ise sadece ≤ 32 gestasyon haftası veya ≤ 1500 g doğum ağırlığı ile doğan preterm değerlendirilmiştir. 22-26 gebelik haftası arasında doğan-

larda postmenstrüel 30 haftada, ≥ 27 gebelik haftası ve sonrasında doğanlar da ise postnatal 4. hafta tamamlandığında PR taraması yapılmaktadır.

PR muayeneleri yenidoğan göz muayenesi konusunda uzmanlaşmış deneyimli bir oftalmolog tarafından indirekt oftalmoskop ile yapıldı. Pupillalar muayeneden en az yarım saat öncesinden fenilefrin ve siklopentolat damlalar ile dilate edildi. Ayrıca lokal anestetik damla ve periferik retinanın görülebilmesi için skleral depresör kullanıldı. Gözün manipülasyonu ve kullanılan göz damlaları bradikardi ve aritmeye neden olabileceğinden işlem sırasında ve sonrasında monitörize takip edildiler.

Uluslararası PR sınıflaması (International Classification for Retinopathy of Prematurity = ICROP) hastalığın yaygınlık ve ciddiyetini göstermede tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Bu sınıflamada dört özelliğe bakılmaktadır; 1. Zone (Bölge): hastalığın yerini optik diske göre retinal yüzeyde tanımlar, 2. Stage (Evre): Hastalık ciddiyetini en hafiften (Evre I, beyaz düz demarkasyon hattı) en ağıra (Evre V, total retinal ayrılma), 3. Extent (Yayılm): Retinal yüzeyi 12 saat dilimine ayırarak yayılımı saat kadranı olarak belirtir, 4. Plus hastalık (Artı hastalık); Ciddi hastalığı gösteren en önemli belirteç.

Eşik hastalık daha önceki yıllarda tedavi verilmesi gereken durum için kullanılırdı. Ancak şimdi yüksek ciddi hastalık riski taşıyan eşik öncesi PR'de (Tip I PR) tedaviye başlanmaktadır. Tip I PR; 1. Evreden bağımsız olarak Zon I'de plus hastalık olması, 2. Zon I'de plus hastalık olmaksızın evre III hastalık olması, 3. Zon II'de plus hastalık ile evre II ya da III PR, olarak tanımlanmaktadır (14). PR tedavisinde lazer fotokoagülasyon ya da intravitreal bevacizumab uygulandı.

PR nedeniyle tedavi gereksinimi olan ve olmayan vakalar PR şiddeti ile ilgili olduğu düşünülen risk faktörleri açısından karşılaştırıldılar. Sepsis tanısı klinik bulgular ya da kan kültür pozitifliği ile konuldu. Tansfüzyon risk faktörü iki veya daha fazla eritrosit süspansiyonu verilmesi olarak tanımlandı. Tüm bebeklere transfontanel ultrasonografi yapıldı ve intraventricüler kanama (İVK) Papile Sınıflaması'na göre sınıflandırıldı (15). Patent duktus arteriosus (PDA) tanısı ekokardiyografi ile konuldu. Nekrotizan enterokolit (NEK) tanısında Bell sınıflaması kullanıldı (16). Bronkopulmoner displazi (BPD) tanısında Bancalari Kriterleri kullanıldı (17).

İstatistiksel Analiz

SPSS 17.0 programı kullanılarak ciddi PR nedeniyle tedavi verilen vakalar ile tedavi gereksinimi olmayan vakalar risk faktörleri açısından tekli oran karşılaştırmaları (bağımsız gruplar Student T ve Ki-kare testleri) ile kıyaslandı. Anlamlı fark bulunan risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelenerek bağımsız risk faktörleri saptandı.

BULGULAR

Ünitemizde 4 yıllık sürede gebelik yaşı ≤ 32 hafta ya da doğum ağırlığı ≤ 1500 g olan 1114 hastadan 210'u ilk PR muayenesi olmadan kaybedilirken 16 hasta ise PR muayenesi yapılmadan sevk edildi. PR muayenesi yapılamayan 226 hasta değerlendirme dışı bırakıldığında PR riski nedeniyle 888 hasta tarandı. Bu hastalardan PR saptanan 386 hastanın (% 43.5) ortalama gebelik yaşı 28.6 ± 1.9 hafta ve doğum kilosu 1085 ± 287 g iken PR saptanmayan 502 hastanın (% 56.5) ise 30.3 ± 1.7 hafta ve 1413 ± 298 g bulundu. PR saptanan hastaların % 50.3'ü, saptanmayanlarınsa % 50.6'sı erkekti. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre PR insidansı Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: Prematüre retinopatisi için taranan hastaların doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre dağılımı.

	PR (+) (n= 386, %43.5)	PR (-) (n= 502, %56.5)	Toplam (n= 888)
Doğum ağırlığı (n,%)	1085 \pm 287	1413 \pm 298	
500 - 750 gram	45 (72.6)	17 (27.4)	62
751 - 1000 gram	123 (75.9)	39 (24.1)	162
1001 - 1250 gram	115 (59.9)	77 (40.1)	192
1251 - 1500 gram	64 (29.8)	151(70.2)	215
1501 - 2000 gram	39 (15.2)	218 (84.8)	257
Gebelik haftası (n,%)	28.6 \pm 1.9	30.3 \pm 1.7	
23< - \leq 26 hafta	40 (75.5)	13 (24.5)	53
26< - \leq 28 hafta	120 (73.2)	44 (26.8)	164
28< - \leq 30 hafta	113 (57.4)	84 (42.6)	197
30< - \leq 32 hafta	113 (23.8)	361 (76.2)	474

PR: Prematüre retinopatisi.

PR saptanan 386 hastadan tedavi alan 114 (%29.5) hastanın ortalama gebelik yaşı 27.43 ± 2.03 hafta ve doğum kilosu 969 ± 276 g iken tedavi almayan 272 hastanın ise 29.07 ± 1.73 hafta ve 1134 ± 278 g bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Prematüre retinopatisi saptanan hastaların tedavi durumuna göre doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre dağılımı.

	Tedavi (+) (n= 114, %29.5)	Tedavi (-) (n= 272, %70.5)	Toplam (n= 386)
Doğum ağırlığı (n,%)	969 \pm 276	1134 \pm 278	
500 - 750 gram	25 (55.6)	20 (44.4)	45
751 - 1000 gram	45 (36.6)	78 (63.4)	123
1001 - 1250 gram	26 (22.6)	89 (77.4)	115
1251 - 1500 gram	11 (17.2)	53 (82.8)	64
1501 - 2000 gram	7 (17.9)	32 (82.1)	39
Gebelik haftası (n,%)	27.43 \pm 2.03	29.07 \pm 1.73	
23< - \leq 26 hafta	28 (70)	12 (30)	40
26< - \leq 28 hafta	45 (37.5)	75 (62.5)	120
28< - \leq 30 hafta	25 (22.1)	88 (77.9)	113
30< - \leq 32 hafta	16 (14.2)	97 (85.8)	113

PR: Prematüre retinopatisi.

PR için taranan hastalarımızda (n= 888) ciddi retinopati nedeniyle tedavi verilenlerin (n= 114) oranı % 12.8 olarak saptandı.

PR saptanan 386 hastanın 221 (%57.3)'inde Evre I, 118 (%30.6)'inde Evre II ve 46 (%11.9)'sında ise Evre III PR saptandı. Ünitemizde bu süre içerisinde Evre 4 ya da 5 PR saptanmadı. Doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre PR görülen yenidoğanların evrelere göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir. PR sıklığı <1000 g pretermelerde %75 ve <28 gebelik haftası pretermelerde ise %73.7 bulundu.

Tablo 3: Doğum ağırlığı ve haftasına göre prematüre retinopatisi saptanan preterm yenidoğanların evrelere göre dağılımı.

	Evre I	Evre II	Evre III	Toplam
Doğum ağırlığı (n,%)				
500 - 750 gram	16 (35.6)	20 (44.4)	9 (20)	45
751 - 1000 gram	60 (48.8)	45 (36.6)	17 (13.8)	123
1001 - 1250 gram	73 (63.5)	33 (28.7)	9 (7.8)	115
1251 - 1500 gram	46 (71.9)	13 (20.3)	5 (7.8)	64
1501 - 2000 gram	26 (66.7)	7 (17.9)	6 (15.4)	39
Gebelik haftası (n,%)				
23< - \leq 26 hafta	16 (40)	19 (47.5)	5 (12.5)	40
26< - \leq 28 hafta	56 (46.7)	44 (36.7)	19 (15.8)	120
28< - \leq 30 hafta	71 (62.8)	32 (28.3)	10 (8.8)	113
30< - \leq 32 hafta	78 (69)	23 (20.4)	12 (10.6)	113

PR saptanan 386 preterm yenidoğanın 114 (%29.5)'üne tedavi uygulandı. Tedavi alan pretermelerin 66 (%57.9)'sı erkekti. Bu pretermelerin ortalama gebelik yaşı 27.43 ± 2.03 hafta ve ortalama doğum ağırlığı ise 969 ± 276 g bulunurken tedavi almayanların ise gebelik yaşı 29.07 ± 1.73 hafta ve doğum ağırlığı 1134 ± 278 g bulundu. Tekli oran karşılaştırılmalarında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, antenatal steroid yokluğu, canlandırma, koryoamniyonit, RDS, inotrop kullanımı, eritrosit transfüzyonu, sepsis, PDA, evre 3-4 İVK, evre 2-3 NEK ve toplam oksijen verilme süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (Tablo 4). 28 hafta altı retinal girişim oranı %45.6 (73/160) iken, 28 hafta üstünde ise %18.1 (41/226)'e düştüğü görüldü. 1250 g altında doğan preterm yenidoğanlarda retinal girişim gereksinimi %33.9 (96/283)'iken, 1000 g altında bu oran %41.7 (70/168) saptandı.

Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenlere lojistik regresyon analizi yapıldığında ise gebelik yaşı (RR: 0.74, % 95 Cİ: 0.63-0.87), erkek cinsiyet (RR: 1.9, % 95 Cİ: 1.14-3.17) ve eritrosit transfüzyonu (RR: 2.52, % 95 Cİ: 1.3-4.9) PR için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 4: Ciddi prematüre retinopatisi nedeniyle tedavi uygulanan hastalar ile tedavi uygulanmayan prematüre retinopatili hastaların risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

	Tedavi alan (n= 114, %29.5)	Tedavi almayan (n= 272, %70.5)	P
Gebelik yaşı (hafta)	27.43 ± 2.03	29.07 ± 1.73	<0.001
Doğum ağırlığı (gram)	969 ± 276	1134 ± 278	<0.001
SGA, n (%)	13 (11.4)	36 (13.2)	0.622
İUGR, n (%)	11 (9.6)	32 (11.8)	0.547
Erkek, n (%)	66 (57.9)	128 (47.1)	0.05
Prenatal bakım, n (%)	64 (56.1)	117 (43)	0.018
Çoğul gebelik, n (%)	20 (17.5)	59 (21.7)	0.357
Antenatal steroid yokluğu, n (%)	42 (36.8)	69 (25.4)	0.023
EMR, n (%)	40 (35.1)	74 (27.2)	0.121
Oligohidramniyoz, n (%)	11 (9.6)	38 (14)	0.245
Koryoamniyonit, n (%)	13 (11.4)	16 (5.9)	0.06
Preeklampsi, n (%)	28 (24.6)	72 (26.5)	0.566
Vajinal doğum, n (%)	19 (16.7)	30 (11)	0.129
Çoğul gebelik, n (%)	20 (17.5)	59 (21.7)	0.357
Doğumda canlandırma, n (%)	80 (70.2)	131 (48.2)	<0.001
RDS, n (%)	95 (83.3)	195 (71.7)	0.016
Sepsis, n (%)	95 (83.8)	173 (63.6)	<0.001
MV, n (%)	101 (84.9)	219 (70.6)	0.002
MV süresi, (gün)	13.7 ± 15.8	4.4 ± 8.8	<0.001
MV >7 gün, n (%)	57 (50)	42 (15.4)	<0.001
Noninvaziv ventilasyon, n (%)	106 (93)	252 (92.6)	0.908
Noninvaziv ventilasyon süresi, (gün)	15 ± 12.9	8 ± 9.2	<0.001
Toplam oksijen tedavi süresi, (gün)	39.4 ± 26.8	22.3 ± 17.1	<0.001
İnotrop kullanımı, n (%)	57 (50)	77 (28.3)	<0.001
Tam enteral beslenme geçiş süresi, (gün)	19.4 ± 12.3	14.2 ± 7.1	<0.001
Total parenteral beslenme süresi, (gün)	18.8 ± 14.5	13.1 ± 7.9	<0.001
PDA medikal tedavi gerektiren, n (%)	54 (47.4)	77 (28.3)	<0.001
PDA ligasyon, n (%)	7 (6.1)	7 (2.6)	0.087
İVK, n (%)	55 (48.2)	75 (27.6)	<0.001
Evre 3-4 İVK, n (%)	18 (15.8)	16 (5.9)	0.002
NEK evre 2-3, n (%)	4 (3.5)	3 (1.1)	0.106
BPD, n (%)	72 (63.2)	73 (26.8)	<0.001
Ağır BPD, n (%)	8 (7)	9 (3.3)	0.105
Eritrosit transfüzyon, n (%)	93 (81.6)	134 (49.3)	<0.001
Eritrosit transfüzyon sayısı	3.8 ± 3.8	1.2 ± 1.8	<0.001
Eritrosit transfüzyonu 2'den fazla, n (%)	82 (71.9)	77 (28.3)	<0.001
Trombosit transfüzyonu, n (%)	46 (40.4)	40 (14.7)	<0.001
Trombosit transfüzyon sayısı	1.2 ± 2.6	0.3 ± 0.90	<0.001

SGA: gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İUGR: intrauterine gelişme geriliği, EMR: erken membrane rüptürü, RDS: respiratuar distress sendromu, PDA: patent duktus arteriyozus, İVK: intraventriküler kanama, NEK: nekrotizan enterokolit, BPD: bronkopulmoner displazi.

Tablo 5: Prematüre retinopati tedavisinde etkili bağımsız risk faktörleri.

	OR	%95 Cİ	P
Gebelik yaşı	0.74	0.63-0.87	<0.001
Erkek cinsiyet	1.9	1.14-3.17	0.014
Eritrosit transfüzyonu	2.52	1.3-4.9	0.007

PR: Prematüre retinopatisi.

TARTIŞMA

PR tanısı alan yenidoğanların sayısı artmaktadır. Bir çalışmada, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda herhangi bir evre PR insidansı 1990 yılında 12.8/1000 iken 2011 yılına gelindiğinde 125.5/1000'e yükseldiği bulunmuş (18). Çalışmacılar bu durumu pretermilerin sağ kalım oranlarının ve PR farkındalığının artması ve PR tarama programlarının uygulanmasına bağlamışlar.

Ünitemizde, ≤ 32 gebelik haftası ya da ≤ 1500 g doğum ağırlığı olan preterm yenidoğanlarda, 4 yıllık sürede PR sıklığı %43.5 saptandı. PR sıklığı ile ilgili farklı ülkelerden değişik oranlar açıklanmaktadır. 1989 - 1997 yılları arasında yapılmış olan tek merkezli bir çalışmada, 37 gebelik haftası altında doğan 951 preterm yenidoğan PR açısından değerlendirilmiş, %21'inde PR ve %5'inde ciddi (evre 3 ve üzeri) PR saptanmış. Gebelik yaşı 32 hafta üstü doğanlarda PR ve 28 hafta üstü doğanlarda ise retinal girişim gerektiren PR saptanmamış (19). Amerika Birleşik Devletlerinde, 2000-2002 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada, 1251 g altında doğum ağırlığı ile doğan pretermelerde PR sıklığı %68 ve ciddi PR sıklığı %36 bulunurken, bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %68 ve %12.4 bulundu. Aynı çalışmada, PR sıklığı 32 hafta üstünde %8, 27-31 hafta arasında %19 ve 27 hafta ve altında ise %43 saptanmış (20). Yeni Zellanda ve Avustralya'dan yapılan bir kohort çalışmasında ise 32 gebelik haftası altında PR sıklığı %10 saptanırken ciddi PR sıklığı 27 gebelik haftasında %3 iken, 24 gebelik haftasında ise %34 olarak bulunmuş (21). CRYO-ROP çalışmasında PR sıklığı <1000 g %81.6, <28 gebelik haftası %80 bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızdaki PR insidansı ise doğum ağırlığı <1000 g %75 ve doğum haftası <28 hafta %73.7 bulundu.

Gelişmiş ülkelerden verilen bu örneklerde 32 gebelik haftası üzerinde PR geliştirme riski olmadığı görülmektedir. Buna ek olarak 28 hafta üzerinde doğan hafif PR vakalarında retinal girişim gereksinimi olmamaktadır. Gelişmiş ülkelere göre kaynakları kısıtlı olan ülkelere, ciddi PR doğum ağırlığı ve haftası daha ileri olan yenidoğanlarda görülebilmektedir. Düşük, orta ve yüksek gelişmişlik düzeyine sahip ülkelerin oftalmologları tarafından yapılan gözlemsel bir çalışmada, ciddi PR olan yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı gelişmekte olan ülkelere (900 g) gelişmiş ülkelere (750 g) göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda retinal girişim gerektiren pretermilerin ortalama doğum ağırlığı 969 g olarak bulunmuştu. Benzer şekilde ciddi PR olan pretermilerin doğum haftası gelişmekte olan ülkelere göre daha ileri bulunmuştur.

Ülkemizden değişik merkezlerden yapılan çalışmalarda PR sıklığı %15.4-32.7-36.3 gibi farklılıklar göstermektedir (22-24). Kavurt ve arkadaşları (22) 2010 yılında PR sıklığını %15.4 bulurken (doğum ağırlığı; 1111 ± 251 g ve gebelik haftası; 28.8 ± 2.2 hafta), biz 4 yıllık süredeki PR sıklığını

%43.5 (doğum ağırlığı; 1085 ± 287 g ve gebelik haftası; 28.6 ± 1.9 hafta) olarak daha yüksek bulduk. Ciddi PR nedeniyle tedavi gereksinim oranlarına bakıldığında bizim çalışmamızda oran yine daha yüksek bulundu (%19.5'a karşı %29.5). Benzer zamanlarda aynı ülkeden yapılmasına rağmen, bu iki çalışmadaki PR sıklığının farklı olması bizim çalışmamızda BPD, İVK, sepsis, oksijen tedavi süresi gibi ilgili risk faktörlerinin daha yüksek oranda olmasına bağlı olduğunu düşündük.

PR gelişiminde en önemli risk faktörü prematüredir. Bununla birlikte çok sayıda başka risk faktörleri tanımlanmıştır. Çok değişkenli analizlerde; düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, bir haftadan uzun süren solunum desteği, sürfaktan kullanımı, fazla hacimli kan transfüzyonu, kümülatif hastalık ciddiyeti, düşük kalori alımı, hiperglisemi ve insülin tedavisi PR gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (25-27). Ünitemizde PR nedeniyle tedavi edilen yenidoğanlarda düşük doğum haftası ve ağırlığı, erkek cinsiyet, antenatal steroid yokluğu, koryoamniyonit, RDS, sepsis, mekanik ventilasyon, toplam oksijen kullanım süresi, PDA, İVH, eritrosit ve trombosit transfüzyonu risk faktörleri olarak saptanırken lojistik regresyon analizi sonucunda ise düşük gestasyon haftası, erkek cinsiyet, eritrosit transfüzyonu ve antenatal steroid yokluğu bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

Diğer muhtemel etkili risk faktörleri olarak sepsis, kan gazı ölçümlerinde dalgalanmalar, İVK, BPD, sistemik fungal enfeksiyonlar ve prematüre anemisi için erken dönemde eritropoietin kullanımı gösterilmiştir. Postnatal büyümenin yavaş olması ve serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin yüksek olması PR riski yüksek olan yenidoğanların tanımlanmasında kullanılmaktadır (28).

Artmış arteriyel oksijen basıncının PR'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte prematürelde hedef oksijen basıncının tayin edilmesinde PR tek etken değildir, hedef oksijen basıncının aşırı düşürülmesi durumunda mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Enfeksiyonlar PR gidişatını kötüleştirebilir. Bir çalışmada, özellikle kandida enfeksiyonu geçiren yenidoğanların eşik hastalık ve cerrahi müdahale gerektiren PR geliştirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (29).

Sonuç olarak teknolojik gelişmeler ve yenidoğan bakımındaki iyileşmelere paralel olarak daha düşük doğum haftasındaki preterm yenidoğanların sağ kalım oranlarının artmasıyla PR sıklığında azalma sağlanamamıştır. Bu bağlamda PR'ye neden olan faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin azaltılmasına çalışılması gelecekte PR sıklığının azaltılmasını sağlayabilir. PR tarama programları, ailelerin bilinçlendirilmeleri ve preterm yenidoğan takibi yapan hekim ve oftalmologların birlikte çalışması sonucu etkin tedavinin zamanında sağlanmasıyla görme kayıpları önenebilir.

KAYNAKLAR

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203-4.
2. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, et al. Childhood blindness. *JAAPOS.* 1999;3(1):26-32.
3. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology.* 1991;98:1628-40.
4. Chawla D, Agarwal R, Deorari A, et al. Retinopathy of prematurity. *Indian J Pediatr.* 2012;79(4):501-9.
5. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. ; International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics.* 2005;115(5):518-25.
6. Hungi B, Vinekar A, Datti N, et al. Retinopathy of Prematurity in a rural Neonatal Intensive Care Unit in South India-a prospective study. *Indian J Pediatr.* 2012;79(7):911-5.
7. Akçakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in Istanbul: incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2012;49(1):21-5.
8. Küçükercilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SU, et al. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2013;55(5):467-74.
9. Bas AY, Demirel N, Koc E, et al. ; TR-ROP Study Group. 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 Mar 8. pii: bjophthalmol-2017-311789. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311789. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29519879.
10. Young TL, Anthony DC, Pierce E, et al. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 1997;1:105-10.
11. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1219-28.
12. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:5804-8.
13. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
14. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(12):1684-94.
15. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of the subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
16. Walsh M, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:179-201.
17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.
18. Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, et al. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:807-11.
19. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics.* 1999;104:e26.
20. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics.* 2005;116:15-23.
21. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics.* 2005;115:990-6.
22. Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, et al. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2012; 55:125-31.
23. Sarikabadayi YU, Aydemir Ö, Özen ZT, et al. Screening for Retinopathy of Prematurity in a Large Tertiary Neonatal Intensive Care Unit in Turkey: Frequency and Risk Factors. *Ophtalmic Epidemiology.* 2011;18(6):269-74.
24. Özbek E, Genel F, Atlıhan F, et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi.* 2011;1(1):7-12.
25. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000;214(2):131-5.
26. Hagadorn JI, Richardson DK, Schmid CH, et al. Cumulative illness severity and progression from moderate to severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2007;27:502-9.
27. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, et al. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2011;31:251-7.
28. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:622-7.
29. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol.* 2008;28:61-6.