

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Taranan Bebeklerde Prematürite Retinopatisi Sıklığı ve İlişkili Faktörler

The Incidence and Related Factors of Retinopathy of Prematurity in Infants Screened in Neonatal Intensive Care Units

Tuğrul ALTAN¹, Fahri OVALI², İlker ESER³, Selda UYSAL⁴, Nur ACAR¹, Enver ATAY²,
Yaprak Banu ÜNVER¹, Ziya KAPRAN⁵

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde taranan bebeklerde prematürite retinopatisi (PR) sıklığını ve ilişkili faktörleri araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2005-Ekim 2006 tarihleri arasında gestasyonel yaşı 35 haftadan daha düşük veya 35-37 hafta arasında gestasyon yaşına göre düşük tartılı olan 150 bebeğin muayene kayıtları retrospektif olarak incelendi. Gestasyonel yaş, doğum tartısı, uygulanan fototerapi, oksiterapi, kan transfüzyonu ve eşlik eden sistemik sorunlar kaydedildi. PR evrelemesi International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) sınıflamasına göre yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı ortalama 30.5±2.6 (26-37) hafta, ortalama doğum ağırlığı 1226±283 (700-2200) gram idi. Bebeklerin ilk muayeneleri postnatal 4. haftada yapıldı. Bebekler 1 hafta aralarla ortalama 4 kez (2-9 kez) kontrol edildiler. Toplam 150 bebeğin 70'inde (%46.7) kontrol muayenelerinde çeşitli evrelerde (Evre 1-3) PR saptandı. Bebeklerin 37'sinde (%24.7) eşik öncesi yüksek riskli PR (Tip 1) tespit edildi ve tedavi için sevk edildi. Tip 1 PR gelişimi ile gestasyonel yaş ($p<0.001$) ve doğum tartısı ($p<0.001$) arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttu.

Tartışma: Bu çalışmada da düşük doğum tartısı ve düşük gestasyonel yaş yüksek riskli eşik öncesi PR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Tüm yenidoğan ünitelerindeki prematüre bebeklerin taranması ve riskli bebeklerin sınırlı sayıda ki tedavi merkezlerinde erken yönlendirilmesinin ülkemizde körlüğün önlenmesinde büyük önem taşıyacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Düşük doğum ağırlığı, yenidoğan, gestasyonel yaş, prematürite retinopatisi, retinopati.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the incidence and related factors of retinopathy of prematurity (ROP) in low-birth-weight infants screened in neonatal intensive care units.

Materials and Methods: Medical records of 150 infants who had a gestational age of less than 35 weeks, or 35 to 37 weeks with a low-birth-weight between January 2005-October 2006 were reviewed. Gestational age, birth weight, phototherapy, oxygen therapy, blood transfusion and other pathologies were recorded. ROP were graded due to International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP).

Results: Mean gestational age of the infants in this study was 30.5±2.6 (26-37) weeks, and mean birth weight was 1226±283 (700- 2200) grams. Postnatal fundus examination was done at postnatal 4 weeks. Follow-up was 1 week apart with a mean number of 4 (2-9). At follow-up, various grades (grade 1 to 3) of ROP was detected in 46.7% of 150 infants. High risk, prethreshold ROP (Type 1) was detected in 37 (24.7%) infants and referred to another clinic for treatment. Type 1 ROP was found to have a statistically significant relationship between gestational age ($p<0.001$), and birth-weight ($p<0.001$).

Discussion: Low-birth-weight and gestational age were found to be related for developing high risk prethreshold ROP. Screening of all premature infants in neonatal intensive care units and early referral of infants at risk to the limited number of clinics is extremely important for preventing blindness in our country.

Key Words: Low-birth-weight, gestational age, infant, retinopathy, retinopathy of prematurity.

Ret-Vit 2008;16:269-272

Geliş Tarihi : 26/05/2008

Kabul Tarihi : 28/11/2008

Received : May 26, 2008

Accepted : November 28, 2008

- 1- Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Uzm. Dr.
- 2- Zeynep Kamil Eğt. ve Araşt. Hast., Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Uzm. Dr.
- 3- Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Göz Hastalıkları A.D., Çanakkale, Yard. Doç. Dr.
- 4- Yüksekova Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Hakkari, Uzm. Dr.
- 5- Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Şefi, İstanbul, Doç. Dr.

- 1- M.D. Beyoglu Eye Education and Research Hospital, Eye Clinic İstanbul/TURKEY
ALTAN T., tugrulaltan@gmail.com
ACAR N., nuracar@yahoo.com
ÜNVER Y.B., yaprakbanu@yahoo.com
- 2- M.D., Zeynep Kamil Education and Research Hospital, İstanbul / TURKEY
OVALI F.,
ATAY E.,
- 3- M.D. Asistant Professor, Çanakkale 18 March University, Department of Ophthalmology
Çanakkale/TURKEY
ESER İ., ilkereser@yahoo.com
- 4- M.D., Yüksekova Government Hospital, Eye Clinic Hakkari/TURKEY
UYSAL S., selda_uyosal@yahoo.com
- 5- M.D. Associate Professor, Beyoglu Eye Education and Research Hospital, Eye Clinic
İstanbul/TURKEY
KAPRAN Z., zkapran@hotmail.com

Correspondence: M.D. Associate Professor, İlker ESER
Çanakkale 18 March University, Department of Ophthalmology Çanakkale/TURKEY

GİRİŞ

Prematürite retinopatisi (PR) retina vasküler yapısındaki bozukluğa bağlı olarak prematürlerde ortaya çıkan proliferatif vitreoretinopatidir. PR iki fazda incelenebilir. İlk fazda retinal hiperoksi nedeni ile retina damar gelişimi gecikirken ikinci fazda ise periferik immatür retinada hipoksi gelişimi ve buna bağlı artmış vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonu sonucunda oluşan patolojik damar oluşumu mevcuttur. Doğum sonrası yapılan oksijen tedavisi, erken gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığı en çok sorumlu tutulan nedenler arasındadır.¹⁻² Eşik PR gelişen olgularda tedavi edilmediğinde %50'sinde, tedaviyle de %20-30'unda istenmeyen bir görsel sonuç gelişir.^{3,4} Bu nedenle ETROP (Prematür Retinopatisinde Erken Tedavi) çalışması yapılmış ve bu çalışmanın sonuçlarına göre doğum tartısı 1250 gram altındaki bebeklerde yüksek riskli eşik öncesi PR (Tip 1) varlığında tedavinin istenmeyen görsel sonuç gelişimi riskini %19.5'ten %14.5'e gerilediği saptanmıştır.⁵ Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 milyona yakın olguda yapılan araştırmada PR sıklığı tüm bebekler arasında %0.12 prematür bebekler arasında ise %7.35 oranında bulunmuştur.² Bu çalışmada erken gestasyonel yaştaki bebeklerde PR sıklığını ve etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

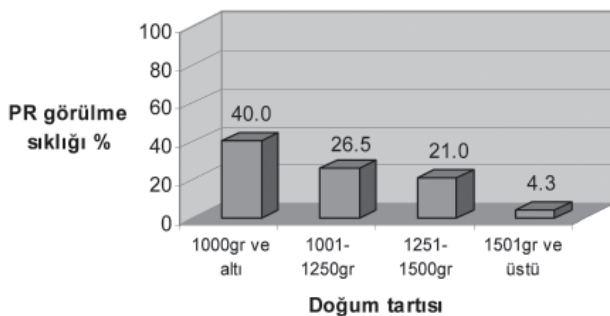
İstanbul Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2005 Ocak-2006 Ekim tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde muayene edilen

Tablo 1: Olguların doğum tartılarına göre Tip 1 PR varlığına göre dağılımı.

Doğum tartısı	Tip 1 PR		Toplam
	Yok	Var	
1000 gr ve altı	21 (%60)	14 (%40)	35
1001 gr-1250 gr	36 (%73.5)	13 (%26.5)	49
1251 gr-1500 gr	34 (%79.1)	9 (%20.9)	43
1501 gr ve üstü	22 (%95.7)	1 (%4.3)	23
Toplam	113 (%75.4)	37 (%24.6)	150

PR: Prematür Retinopatisi, gr: gram.

Doğum ağırlığına göre Prematür Retinopatisi sıklığı



Grafik 1: Doğum ağırlığına göre Tip 1 PR görülme sıklığı.

gestasyonel yaşı 35 hafta altında olan veya 35-37 hafta arasında olup da düşük tartılı doğan 150 bebeğin muayene kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Gestasyonel yaş, doğum tartısı, uygulanan fototerapi, oksiterapi (Hood, Sürekli pozitif hava yolu basıncı ve mekanik ventilasyon yoluyla uygulanan tedavi süreleri), kan transfüzyonu ve eşlik eden sistemik sorunlar (intraventricüler hemoraji, sepsis, nekrotizan enterokolit vb) kaydedildi. Tip 1 eşik öncesi ROP ile yukarıda bahsedilen faktörler arasında istatistiksel bağlantı araştırıldı.

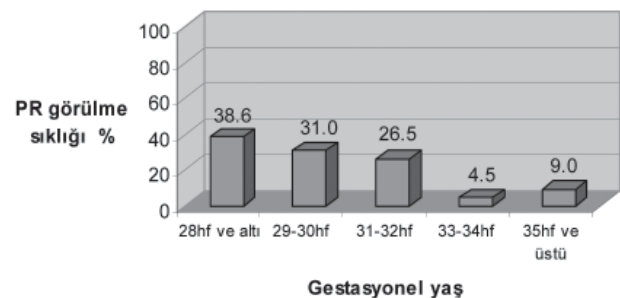
Verilerin analizi SPSS 11.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler % şeklinde gösterildi. PR'e bağlı tedavi gereksinimi olan olgular ile bu duruma yatkınlık yaratabilecek patolojik durumlar arasında regresyon analizi ile, oksiterapi süreleri arasındaki ilişki varlığı ise Pearson Korelasyon analizi testi ile incelendi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İlk gözdbi muayenesi +28 dioptri lens yardımı ile postnatal 4. haftada yapıldı. Pupilla dilatasyonu %2.5 fenilefrin ve %0.5 tropikamid damla ile sağlandı. ROP evrelemesi International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) sınıflamasına göre yapıldı. ETROP kriterlerine göre Tip 1 olgular tedavi için sevk edildi. Bu olgular: zon 1'de artı hastalığı bulunan herhangi bir evredeki olgular, artı hastalığı olmaksızın zon 1'de evre 3 ve zon 2'de artı hastalığı ile birlikte evre 2 veya 3 hastalığı bulunan olgulardı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı ortalama 30.4 ± 2.6 (26-37) hafta, ortalama doğum ağırlığı 1226 ± 283 (700-2200) gram idi. Toplam 150 bebeğin 70'inde (%46.7) muayenelerinde çeşitli evrelerde (Evre 1-3) PR saptandı. Bebeklerin 37'sinde %24.7'sinde eşik öncesi yüksek riskli PR (Tip 1) tespit edildi ve tedavi için sevk edildi. Tip 1 PR gelişimi ile gestasyonel yaş ($p < 0.001$) ve doğum tartısı ($p < 0.001$) arasında anlamlı bir korrelasyon mevcuttu. Tip 1 eşik öncesi PR saptanan ve tedavi endikasyonu verilen olgularda or-

Gestasyonel yaşlara göre Prematür Retinopatisi sıklığı



Grafik 2: Gestasyonel yaşa göre Tip 1 PR görülme sıklığı.

Tablo 2: Olguların prenatal ve perinatal özellikleri.

Olguların özellikleri	PR(+) olanların PR(- ve +) olanlara oranı
ABO uyumsuzluğu	1/2
Erken membran rüptürü	3/4
Çoğul gebelik	7/9
Mekonyumlu makat geliş	0/1
Perinatal asfiksi	0/1
Plasenta dekolmanı	0/1
Preeklampsi	8/10
Annede sigara kullanımı öyküsü	2/2

ABO: ABO kan grubu, PR: Prematürite Retinopatisi

talama doğum tartısı 1092 gram diğer olgularda 1280 gram idi ($p < 0.001$). Olgular doğum tartılarına göre gruplara ayrıldığında olguların Tip 1 PR varlığına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.02$, Ki-kare) (Tablo 1). Gestasyonel yaşlar karşılaştırıldığında tedavi endikasyonu verilen olgularda gestasyonel yaş 29.2 hafta iken diğer olgularda 30.9 hafta olarak bulundu. Doğum ağırlığı (Grafik 1) ve gestasyonel yaşa (Grafik 2) göre PR görülme sıklığı şekillerde gösterilmektedir.

Ortalama Apgar skorları 1. dk'da 5 ± 2 (1-9), 5.dk'da 8 ± 1 (5-10) idi. Solunum stresi olan olgularla (%24.2) olmayanlar (%75.8) arasında PR görülme sıklığı yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.263$).

Doğum öncesi ve doğum sırasında patolojik özellikler taşıyan olgular istatistik için yeterli sayıda olmadığından sadece sayı olarak bildirdi. Preeklampsi, erken membran rüptürü görülmesi ve çoğul gebelik PR açısından rölatif olarak yüksek riskli gözlenmekte idi (Tablo 2).

Doğum sonrasında patolojik durum saptanan olguların sayısı oldukça fazla idi (Tablo 3). Genel olarak hastalık saptanan olgular bir grup altında toplanıp PR açısından ilişkilendirildiğinde hastalık saptanan olgularda PR görülme sıklığında farklılık bulunmadı ($p = 0.253$).

PR gelişiminde etkili olan diğer risk faktörleri arasında yer alan oksiterapi, mekanik ventilasyon, fototerapi, septisemi, kan transfüzyonu, intraventriküler hemoraji varlığı açısından değerlendirildiğinde PR sıklığı açısından anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$).

Tablo 4: Yapılan çalışmalarda doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşlara göre PR görülme yüzdeleri.

Çalışma	Bebeklerin Özellikleri	PR yüzdesi (%)
Ziylan ve ark. ⁸	1000 gr. altında doğan	65.8
Lermann ve ark. ¹¹	1500 gr. altı ve 32 hf. altında doğan	27.2
	1000 gr. altında doğan	50.0
	28 hf. gestasyonel yaşın altında doğan	71.5
Reisner ve ark. ¹²	2500 gr. altında doğan	20.0
	1500 gr. altında doğan	21.0
	1250 gr. altında doğan	35.0
	1000 gr. altında doğan	72.0
	1500 gr. üzerinde doğan	9.0
Ahmed ve ark. ¹³	1250 gr. üzerinde olan ve 30 hf. dan büyük doğan	2.0

PR: Prematür Retinopatisi, gr: gram, hf: hafta, ark: arkadaşları.

Tablo 3: Doğum sonrası bebeklerde saptanan patolojiler.

Özellik	Bebek sayısı
İntraventriküler kanama	6
Pnömoni	5
Nekrotizan enterekolit	4
Menenjit	2
Konjenital kalp hastalığı	2
Kronik akciğer hastalığı	1
Ambigus genitale	1
Gastrointestinal kanama	1
Hidrocephali	1
Hidrops fötalis	1
Hiperглиsemi	1
İdrar yolu enfeksiyonu	1
Kromozom anomalisi	1
Anemi	1
Patent duktus arteriosus	1
Atektazi	1
Solunum sıkıntısı sendromu	1
Kardiak üfürüm	1

TARTIŞMA

Düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı ve doğum sonrası oksijen kullanımı bebeklerde PR'nin en önemli nedenleri arasındadır.¹ İlk kez 1945'de Terry tarafından 117 olguluk bir seride retrolental fibroplasia adıyla yayınlanmış, "prematürelde bilateral körlüğe neden olan lens arkasında anormal fibroelastik doku ve vasküler büyüme" olarak tarif edilmiştir.⁶ Daha sonraları oksijen kullanım sıklığının artmasıyla PR sıklığının arttığı gözlenmiş, bunun üzerine 1970'li yıllarda 1500 gramın altında prematürelere monitorizasyon ile oksijen verilmeye çalışılmış ancak bu sefer de PR sıklığı arttığı izlenmiştir.⁷

Normal retina gelişiminde damarlar optik diskten ora serrataya doğru 16. gestasyonel haftasında gelişir. Nasal ora serrataya 36. haftada ulaşan damarlar 40. haftada temporal ora serrataya ulaşır. PR vasküler gelişimin durması nedeniyle meydana gelir. Prematür bebeklerde doğum sonrası kullanılan oksijen nedeni ile, seviyesi oksijenle ayarlanan VEGF miktarı azalır ve normal damar yapımı durur. Sonrasında ise artmış VEGF miktarı patolojik damar yapımına neden olur. Diğer et-

kili bir faktör de oksijenden bağımsız olan insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) miktarıdır.¹ IGF-1, VEGF aracılı anjiyogenez olaylarında yer almaktadır.¹

PR gelişiminde immatüritenin göstergeleri olan düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş önemlidir. PR sıklığı farklı çalışmalarda %3.8-35.3 arasında bildirilmiştir. Bu oran 1000 gramın altında doğanlarda ise çok daha yüksektir.⁸ Ziyalı ve ark. 1000 gramın altında doğanlarda %65.8,⁸ Samancı ve ark. %56,⁹ Gültan ve ark. ise %44.5 oranında PR geliştiğini saptamıştır.¹⁰ Çalışmamızda ise PR görülme sıklığı 1000 gram ve altında %54.3 olarak bulunurken, 28. hafta altı ve 31-32. haftalarda doğan bebeklerde pik yapmıştır. Bu konuda yapılmış bazı çalışmalarda elde edilen sonuçlar ise tablo 4'deki gibidir.

PR gelişimde diğer risk faktörleri ise septisemi, konjenital infeksiyonlar, ventilasyon uygulanması, kan transfüzyonu intrakranial hemoraji, asfiksi, çoğul gebelik ve vitamin E eksikliğidir.¹⁴⁻¹⁵ Yanovitch ve ark. 1501-1800 gram arasında doğum tartısı olanlar arasında sepsis, 96 saatin üzerinde ventilasyon uygulaması, 7 üniteden fazla kan transfüzyonu uygulanan olgularda daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.¹⁶ Çalışmamızda ise oksiterapi, mekanik ventilasyon, fototerapi, septisemi, kan transfüzyonu, intraventriküler hemoraji varlığı açısından değerlendirildiğinde PR sıklığı açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Huo ve ark. apgar skorunun da PR gelişimi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷

Gelişmiş ülkelerde PR sıklığı ve tedavi gereksinimi benzer doğum tartısı, gestasyonel yaş ve risk faktörlerine sahip bebekler için zaman içerisinde giderek azalmaktadır.^{18,19} Hasta yoğunluğu yüksek bir merkezde yapılan bu çalışmada ülkemizdeki PR sıklığı hakkında güncel bir sonuç elde edilmiştir. Özellikle 1000 gramın altında ve gestasyonel yaşı 28'in altında olan bebekler risk altında bulunmuştur. Bu bebeklerin taranması, erken teşhis ve tedavisi, PR'ye bağlı körlüklerin önlenmesinde ve iyi bir görsel sonuç elde edilmesinde büyük önem taşımaktadır. Yenidoğan yoğun bakım şartlarının iyileştirilmesi ve monitorizasyonuna getirilecek düzenlemeler de PR gelişiminin ve progresyonunu azaltabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Chen J, Smith LE.: Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10:133-140.
2. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM et al.: Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:320-325.
3. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Three month outcome. *Arch.Ophthalmol*. 1990;108:195-204.
4. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch.Ophthalmol*. 2001;119:1110-1118.
5. Good WV.: Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233-248.
6. Terry TL.: Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. II-Report of cases. *Arch Ophthalmol*. 1943;29:36-53.
7. Gilbert C.: Retinopathy of prematurity: epidemiology. *J Comm Eye Health*. 1997;10:22-24.
8. Zylan Ş, Yabaş Ö, Zorlutuna N ve ark.: 1000gr ve daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde premature retinopatisi. *T Oft Gaz*. 2006;36:406-410.
9. Samancı N, Ovalı F, Dağoğlu T et al.: Incidence of retinopathy of prematurity, *Turk J Med Sci*. 1996;26:371-374.
10. Gültan E, Kutluk S, Önder F ve ark.: prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. *Ret-Vit*. 1996;3:619-624.
11. Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianny RS.: The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr Rio J*. 2006;82:27-32.
12. Reisner SH, Amir J, Shohat M et al.: Retinopathy of prematurity: incidence and treatment. *Arch Dis Child*. 1985;60:698-701.
13. Ahmed MA, Duncan M, Kent A.: NICUS Group. Incidence of retinopathy of prematurity requiring treatment in infants born greater than 30 weeks' gestation and with a birthweight greater than 1250 g from 1998 to 2002: a regional study. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:337-340.
14. The cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group: incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98:1628-1640.
15. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1984;74:127-133.
16. Yanovitch TL, Siatkowski RM, McCaffree M et al.: Retinopathy of prematurity in infants with birth weight \geq 1250 grams: incidence, severity, and screening guideline cost-analysis. *J AAPOS*. 2006;10:128-134.
17. Huo DM, Dong FT, Dai RP et al.: Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity, *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2006;28:567-569.
18. Giannantonio C, Papacci P, Molle F, et al.: An epidemiological analysis of retinopathy of prematurity over 10 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45:162-167.
19. Dhaliwal C, Fleck B, Wright E, et al.: Incidence of retinopathy of prematurity in Lothian, Scotland, from 1990 to 2004. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93:422-426.