

Prematüre Retinopatisi Risk Faktörleri ve Koruyucu Önlemler

RISK FACTORS AND PREVENTIVE MEASURES FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

Dr.Mehmet YALAZ*, Dr.Sertaç ARSLANOĞLU*, Dr.E. Tansu ERAKGÜN**, Dr.Serap N. YURTSEVER***, Dr.Mete AKİSU****, Dr.Cezmi AKKIN*****, Dr.Jale MENTEŞ*****, Dr.Nilgün KÜLTÜRSAY*****

- * Uz., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD,
** Uz., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
*** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
**** Doç., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD,
***** Doç., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
***** Prof., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
***** Prof., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, İZMİR

Özet

Amaç: Prematüre retinopatisi (PR), retinayı ilgilendiren multifaktöriyel bir hastalık olup, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde görülmektedir. Bu çalışmada, PR açısından risk ve koruyucu faktörlerin önemini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde 1999-2001 yılları arasında yatırılarak izlenen ve ardından poliklinik takiple ri yapılan 135 prematüre bebek, PR açısından değerlendirildi.

Bulgular: Doğum ağırlığı ortalama $1392,04 \pm 279,10$ gram (680-2360 gr) ve gestasyonel yaşları ortalama $31,9 \pm 3,6$ hafta (25-37 hafta) olan bebekler arasında ortalama $7,1 \pm 1,6$ (4-11) haftada yapılan değerlendirmede, evre 1,2,3 ve 4'de birer olgu olmak üzere toplam 4 olguda (%3) PR saptandı. Bu 4 olgunun da doğum ağırlığı < 1500 gr (üçünün < 1000 gr) idi. Doğum ağırlığı 1500 gr altında olan ($1305,48 \pm 179,91$ gr; $30,8 \pm 2,9$ hafta) 115 olgu PR sıklığını azaltması beklenen kontrollü "oksijen tedavisi"nin yanında antenatal steroid, eritropoietin ve profilaktik vitamin E uygulaması, anne sütü ile beslenmenin koruyucu faktör olarak ve doğum ağırlığı < 1500 gr, doğum haftası < 32 hafta, çoğul gebelik olup olmaması, doğum şekli, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, cinsiyet, respiratuvar distres sendromu (RDS) varlığı, mekanik ventilatör süresi, oksijen tedavisi süresi, hastanede kalış süresi, surfaktan tedavisi alma oranları, bronkopulmoner displazi, SGA (small for gestational age) ve sepsis varlığı risk faktörleri olarak PR sıklığına etkisi araştırıldı. İleri prematürelilik (< 30 hafta), çok düşük doğum ağırlığı (< 1000 gr), 1. dakika Apgar skoru değerinin < 5 olması, bronkopulmoner displazi varlığı, mekanik ventilatör tedavisi süresi, uzayan oksijen tedavisi, sepsis ve hastanede yatış süresi PR saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, anne sütü alımının PR açısından koruyucu faktör olduğu sonucuna varıldı.

Sonuç: Çalışma grubu sonuçlarımıza göre; PR açısından daha yüksek riskli grup olan doğum ağırlığı 1500 gram altındaki bebekler PR açısından ilk 4-6 hafta içinde değerlendirilmeli ve sonrasında izlenmelidir. İdeal beslenme şekli olan anne sütü ile beslenmenin PR açısından bir koruyucu faktör olması nedeniyle de prematüre bebeklerin anne sütü alımı sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, İnşidans, Risk faktörleri, Prematürite, Retinopati

T Klin Pediatri 2003, 12:1-8

Summary

Purpose: Retinopathy of prematurity (ROP) is a multifactorial disease which involves retina and effects especially very low birth weight (VLBW) babies. This study was designed to determine the frequency and contributing risk factors of ROP.

Material and Method: Between the years of 1999-2001; 135 premature babies who were hospitalised in Neonatal Intensive Care Unit of Ege University and then followed up in neonatology out patient clinic were evaluated for ROP.

Results: One hundred and thirty five patients [mean birth weight: $1392,04 \pm 279,10$ gr.(680-2360) and mean gestational age: $31,9 \pm 3,6$ weeks (25-37 wk)] were examined for ROP. The first eye examination was done at $7,1 \pm 1,6$ (4-11) weeks. Four infants (3%) were diagnosed having ROP, one patient for each grade. All 4 infants had a birth weight less than 1500 gr(=VLBW); three of whom were less than 1000 gr. One hundred and fifteen VLBW patients ($1305,48 \pm 179,91$ gr; $30,8 \pm 2,9$ weeks) were analyzed for presumably preventive factors for ROP - along with strictly controlled oxygen therapy performed for all babies- (antenatal steroid, erythropoietin and vitamin E prophylaxis, human milk feeding). This group of patients were also evaluated for risk factors (birth weight of less than 1500 gr, gestational age less of 32 weeks, multiple pregnancy, delivery type, Apgar scores at 1 and 5 minutes, sex, presence of respiratory distress syndrome, duration of mechanic ventilation, duration of oxygen therapy, duration of hospitalization, need for surfactant, presence of bronchopulmonary dysplasia (BPD), presence of small for gestational age and sepsis) for ROP. The highest risk factors were found to be extreme prematurity (< 30 weeks), birth weight less than 1000 gr, Apgar score at 1st minute < 5 , presence of BPD, duration of mechanic ventilation, prolonged oxygen therapy, sepsis, longer duration of hospitalization while only breastfeeding seemed to be preventive for ROP.

Conclusion: According to our results, VLBW infants are under the high risk for development of ROP, therefore this group of babies should be evaluated in the first 4-6 weeks and then followed up. Since human milk was found to be protective against ROP, this ideal milk should be given to all premature babies.

Key Words: Retinopathy of prematurity, Incidence, Risk factors, Premature, Retinopathy

T Klin J Pediatr 2003, 12:1-8

Prematüre retinopatisi (PR); prematüre bebeklerde vizüel fonksiyonlarda bozulma ve körlükle sonuçlanabilen vasoproliferatif retinal bir hastalıktır (1). İlk kez Terry tarafından 1942 yılında tanımlanan patolojik tabloya retrolental fibroplazi adı verilmiş, daha sonraları retinal vasoproliferasyon olayını daha iyi tanımladığı düşünülerek PR olarak isimlendirilmiştir (2).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin (YYBÜ) gelişmesi, mekanik ventilatör deneyiminin artması ve surfaktan tedavisinin başlaması ile daha önceleri kaybedilen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama oranları artmıştır. Bu sırada özellikle 1000 gram altında doğum ağırlığı olan bebeklerde PR oranlarında artış, doğum ağırlığı daha fazla olanlarda ise tersine azalma saptanmıştır (2,3) Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Study (CRYO-ROP) çalışmasında YYBÜ’de surfaktan kullanılmasından önce düşük doğum ağırlıklı pretermelerde PR oranlarının % 11-60 arasında değiştiği bildirilmekte iken, son zamanlarda artan yaşama oranlarına rağmen PR insidansında yarıya yakın azalma saptanmıştır (4,5).

PR patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte başta prematürelilik olmak üzere, düşük doğum ağırlığı, respiratuvar distres sendromu (RDS), kontrolsüz oksijen tedavisi, enfeksiyonlar, antioksidan eksikliği, aşırı kan transfüzyonları gibi bazı perinatal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (6,7).

Bu çalışma ile, YYBÜ’de izlenen bebeklerimizdeki PR insidansının saptanması ve belirtilen risk faktörleri ve koruyucu faktörlerin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma; 1999-2001 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan servisinde yatırılarak izlenen ve daha sonra poliklinik kontrolleri yapılan prematüre bebeklerde yapıldı. Prematüre retinopatisi taraması; doğum haftası < 32 hafta ve/veya doğum ağırlığı < 1500 gram olan veya doğum haftası < 35 hafta olup 8 saatten daha uzun süre oksijen tedavisi alan ya da bu kriterler dışında herhangi bir ağırlık veya haftada 1 haftadan daha

uzun süre oksijen tedavisi almış olan bebeklerde yapıldı.

Retina muayenesi 4–8. haftalar arasında, %2,5’luk fenilefrinle maksimum dilatasyondan sonra, lokal anestezi altında indirekt oftalmoskop kullanarak ve retinal indantasyon ile yapıldı.

PR evrelemesinde uluslararası retinopati sınıflandırılması (8) kullanıldı ve aşağıdaki şekilde yapıldı:

Evre 1: Vaskülarize ve vaskülarize olmayan retina alanları arasında kabarıklık olmayan demarkasyon hattı.

Evre 2: Demarkasyon hattının belirginleşmesi ve yükseklik kazanması (ridge-kenar oluşumu).

Evre 3: Ridge üzerinde vaskülarizasyon belirmesi.

Evre 4: Traksiyonel retina dekolmanı gelişmesi.

Evre 4 A: Ekstramaküler retina dekolmanı.

Evre 4 B: Makülayı da içine alan retina dekolmanı

Evre 5: Total retina dekolmanının gelişmesi

Çalışmada bebeklerin, doğum ağırlıkları ve haftaları, çoğul gebelik olup olmaması, antenatal steroid, doğum şekilleri, Apgar skorları, cinsiyetleri, RDS varlığı, mekanik ventilatör ve surfaktan tedavisi alma oranları, bronkopulmoner displazi (BPD) varlığı, oksijen tedavisi süresi, anne sütü alma oranları, vitamin E ve eritropoietin tedavisi alma oranları ve hastanede kalış süreleri ile ilk kontrol zamanları kaydedildi.

Tüm bebeklere tam olarak enteral beslenene kadar 25 IU/ gün vitamin E intra muskuler olarak verildi. Fototerapi almaları gerektiğinde gözler korundu. Oksijen tedavisi alan bebekler, sürekli olarak puls oksimetre ile izlenerek oksijen saturasyonları % 90-95 arasında tutulmaya çalışıldı ve gerektiğinde arteriyel kan gazları ile kontrol edildi. Surfaktan tedavisi kan gazı değerlerine göre ve akciğer grafisinde ağır respiratuvar distres bulgularının varlığında uygulandı. Eritropoietin tedavisi gestasyonel yaşı 33 haftanın altında ve doğum ağırlığı 1500 gr altında olan bebeklere haftada 750 U /kg olarak subkutan 6 hafta veya terme ulaşınca kadar hemogram ve ferritin

caya kadar hemogram ve ferritin düzeyi kontrolleri ile 2. haftadan itibaren uygulandı. Anneye doğumdan en az 12 saat önce ve en az 1 kür (3 doz) olarak betametazon uygulaması antenatal steroid pozitifliği olarak kabul edildi. Günlük enteral beslenme miktarının %20'den fazlası anne sütü ile karşılanan bebekler anne sütü alıyor kabul edildi. Postkonsepsiyonel 36. hafta veya postnatal 28. güne kadar hala oksijen veya ventilatör tedavisi almayı gerektirecek kadar belirgin solunum sıkıntısı devam eden bebekler BPD tanısı aldı (9). İstatistik olarak Fisher-Exact test ve Mann-Whitney U test kullanıldı, $p < 0,05$ sonuçları anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışma grubumuzdaki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı $1392,04 \pm 279,10$ gr, ortalama gestasyon yaşı $31,9 \pm 3,6$ hafta, <1500 gr bebek

sayısı 115 (% 85,2), <1000 gr bebek sayısı 18 (% 13,3), <30 hafta bebek sayısı 25 (% 18,5) idi. Evre 1,2,3 ve 4'de birer olgu olmak üzere toplam 4 olguda (%3) PR saptandı. Bu 4 olgunun doğum ağırlığı < 1500 gr (üçünün doğum ağırlığı < 1000 gr) idi. Doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerde PR oranı % 16,6; <1500 gr olan bebeklerde ise % 3,47 saptandı. Bu nedenle, riski arttırıcı ve koruyucu faktörler açısından değerlendirme 1500 gr altı grupta yapıldı.

Doğum ağırlığı 1500 gr altında ve üstünde olan bebeklerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Doğum ağırlığı <1500 gr olan bebeklerde PR saptanan olguların, PR saptanmayan olgularla klinik olarak ve risk faktörleri açısından karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. PR saptanan 4 olgunun demografik özellikleri ve klinik seyirleri ile ilgili bilgiler Tablo 3'de izlenmektedir. PR saptanan olguların hepsinin do-

Tablo 1. Doğum ağırlığı <1500 gram ve >1500 gram olan prematüre bebeklerin demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	< 1500 gr (n=115)	> 1500 gr (n=20)
Doğum Ağırlığı (gram *)	1305,48 ± 179,91 (680-1500)	1889,75 ± 221,61 (1560-2360)
Doğum Haftası (hafta *)	30,8 ± 2,9 (25-35)	35,1 ± 0,87 (34-37)
Apgar 1. Dakika *	6,8 ± 1,3 (3-10)	7,15 ± 1,0 (4-9)
Apgar 5. Dakika *	8,2 ± 1,6 (4-10)	9,4 ± 0,6 (8-10)
Apgar 1. Dakika < 5 (n, %)	11 (%9,56)	1 (% 5)
Apgar 5. Dakika < 5 (n,%)	2 (%1,8)	0 (% 0)
Erkek cinsiyet (n, %)	53 (%46)	11 (% 55)
SGA (n, %)	14 (%12,1)	1 (% 5)
NspD (n, %)	48 (%41,7)	7 (%35)
Çoğul gebelik (n, %)	23 (%20)	1 (%5)
Antenatal steroid (n, %)	90 (%78,2)	9 (% 45)
Hastanede yatış süresi (gün*)	19,3 ± 7,1 (10-75)	11,7 ± 3,7 (7-22)
RDS (n, %)	86 (%74,7)	7 (%35)
Surfaktan (n, %)	80 (%69,5)	6 (%30)
Oksijen süresi (gün*)	20,2 ± 19,8 (0,5-75)	7,2 ± 15,2 (0-24)
Mekanik ventilatör (gün*)	14,0 ± 6,5 (4-52)	1,55 ± 2,45 (0-6)
BPD (n, %)	4 (%3,47)	0 (%0)
Eritropoietin (n,%)	84 (%73)	0 (%0)
Anne sütü alma ^β (n, %)	91 (%79,1)	15 (%75)
E vitamini (%)	105 (%91,3)	18 (%90)
İlk inceleme zamanı (hafta*)	7,28 ± 1,4 (4-11)	7,0 ± 1,3 (4-9)

NspD: Normal spontan doğum

S / C : Sezaryen doğum

RDS: Respiratuar distres sendromu

BPD: Bronkopulmoner displazi

İVH: İntraventriküler hemoraji

NEK: Nekrotizan enterokolit

SGA: Small for gestational age

Tablo 2. Doğum ağırlığı 1500 gram altında olan, prematür retinopatisi (PR) gelişen ve gelişmeyen olguların demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	PR (-) (n=111)	PR (+) (n=4)	p
Doğum Ağırlığı (gram *)	1310,5 ± 180,42 (680-1500)	870,25 ± 174,01 (716-1120)	< 0.01
Doğum Haftası (hafta *)	30,9 ± 3,2 (26-35)	26 ± 2,0 (25-29)	< 0.05
Apgar 1. Dakika *	6, 7 ± 3,3 (3-10)	4,5 ± 1,0 (4-6)	< 0.05
Apgar 5. Dakika *	8,3 ± 2,0 (4-10)	8,5 ± 0,5 (8-9)	> 0.05
Apgar 1. Dakika < 5 (n, %)	8 (%7,2)	3 (%75)	< 0.01
Apgar 5. Dakika < 5 (n,%)	2 (%1,8)	0 (%0)	> 0.05
Erkek cinsiyet (n, %)	51 (%45,9)	2 (%50)	> 0.05
SGA (n, %)	14 (%12,6)	0 (%0)	> 0.05
NspD (n, %)	48 (%43,2)	0 (%0)	> 0.05
Çoğul gebelik (n, %)	22 (%19,8)	1 (%25)	> 0.05
Antenatal steroid (n, %)	88 (%79,2)	2 (%50)	> 0.05
Hastanede yatış süresi (gün*)	29,9 ± 17,1 (10-52)	62,7 ± 15,5 (40-75)	< 0.01
RDS (n, %)	82 (%73,8)	4 (%100)	> 0.05
Surfaktan (n, %)	76 (%68,4)	4 (%100)	> 0.05
Mekanik ventilatör (gün*)	11,5 ± 3,6 (4-23)	33,5 ± 14,9 (19-52)	< 0.01
Oksijen süresi (gün*)	11.1 ± 14.2(0,5-25)	58,5 ± 15,4 (40-74)	< 0.01
BPD (n, %)	1 (%0,9)	3 (%75)	< 0.001
Sepsis	22 (%19,8)	2 (%50)	< 0.05
Eritropoietin (n,%)	80 (%72)	4 (%100)	> 0.05
Anne sütü alma ^B (n, %)	90 (%81)	1 (%25)	< 0.05
E vitamini (%)	101 (%90,9)	4 (%100)	> 0.05
İlk inceleme zamanı (hafta*)	7,06 ± 1,7 (4-10)	7, 7 ± 2,8 (4-11)	> 0.05

* : Ortalama ± SD ^B : Günlük alımın % 20' den fazlası anne sütü olanlar, ilk 1 ay içinde

NspD: Normal spontan doğum

S / C : Sezaryen doğum

RDS: Respiratuar distres sendromu

BPD: Bronkopulmoner displazi

İVH: İntraventriküler hemoraji

NEK: Nekrotizan enterokolit

SGA: Small for gestational age

ğum haftası 30 haftanın altında idi. Gestasyonel haftası 30 haftanın altı bebeklerde PR oranı % 16 bulundu. Tüm çalışma grubunda; Evre 1 PR 1 bebekte (% 0,74); Evre 2 PR 1 bebekte (% 0,74); Evre 3 PR 1 bebekte (% 0,74) ve Evre 4 PR 1 bebekte (% 0,74) saptandı. İzlemede Evre 1 ve 2 PR tanısı alan her iki bebekte spontan regresyon saptandı. Evre 3 PR tanısı alan bebekte Evre 1'e geri leme saptandı. Evre 4 PR saptanan bebek için krioterapi endikasyonu kondu.

Doğum ağırlığı, doğum yaşı, 1. dakika Apgar skoru, BPD varlığı, uzamış oksijen tedavisi, sepsis ve hastanede kalış oranı arasında doğum ağırlığı <1500 gr olan ve PR saptanan olgularda saptanmayanlara göre anlamlı olarak farklılık vardı (Tablo 2). Anne sütü alım oranı PR saptanmayan bebeklerde anlamlı olarak yüksekti. Antenatal steroid,

eritropoietin ve profilaktik E vitamini tedavilerinin etkisi gösterilemedi.

Tartışma

PR; ilk tanımlandığı 1940'lı yılların başından bu yana; özellikle düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde, vizüel morbidite açısından önemini korumaktadır (2). Yapılan çalışmalarda özellikle son 10 yılda YYBÜ'lerinin gelişmesi, surfaktan ve gelişmiş neonatal mekanik ventilatörlerin tedavide yer alması nedeniyle PR insidansında önemli değişiklikler olduğu bildirilmektedir (2,3,10).

Bin dokuz yüz doksanlı yıllardan önce CRYO-ROP grubunun; doğum ağırlıkları 1251 gramdan küçük 4099 yenidoğanda yaptığı geniş çaplı taramada PR insidansı 750 gr altında olanlarda % 90, 751-1000 gr arasında % 78, 1001- 1250 gr arasında

Tablo 3. Prematüre retinopatisi saptanan olguların demografik özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Doğum Haftası (hafta)	25	25	25	29
Doğum Ağırlığı (gram)	716	815	830	1120
Apgar 1. Dakika	4	6	4	4
Apgar 5. Dakika	9	9	8	8
Cinsiyet (E / K)	K	E	E	K
Doğum Şekli (NspD / S/C)	S / C	S / C	S / C	S / C
RDS	+	+	+	+
Surfaktan sayısı (kür)	3	2	2	2
Mekanik ventilatör süresi (gün)	52	24	39	19
Oksijen alma süresi (gün)	74	52	68	40
BPD	+	-	+	+
İVH	-	-	-	-
NEK	-	-	-	-
Sepsis	+	-	-	+
Kan transfüzyon sayısı (n)	7	4	5	5
Hastanede yatış süresi (gün)	75	68	68	40
PR Evresi	Evre 4	Evre 3	Evre 2	Evre 1
Antenatal steroid	-	+	+	-
Anne sütü	-	-	-	+
Vitamin E	+	+	+	+
Eritropoietin	+	+	+	+

NspD: Normal spontan doğum

S / C : Sezaryen doğum

RDS: Respiratuar distres sendromu

BPD: Bronkopulmoner displazi

İVH: İntraventriküler hemoraji

NEK: Nekrotizan enterokolit

SGA: Small for gestational age

% 47 bulunmuştur (4). Daha sonraki yıllarda ise, Hussain ve ark. (5); doğum haftası < 36 hafta olan 2528 preterm arasında <1251 gr pretermelerde % 34, <1001 gr pretermelerde ise % 46 oranında PR sıklığı saptayarak önceki oranlara göre yarıya yakın azalma olduğunu, Bullard ve ark. (10) ise <750 gr olan pretermelerde % 27, 750-999 gr arasındaki pretermelerde %51, 1000-1250 gr arasındaki pretermelerde %71 oranında PR sıklığında azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; PR insidansı Atasay ve ark. (11) tarafından ; ortalama doğum ağırlığı 1175 ± 252 gram ve ortalama doğum haftası 30.3 ± 2.9 hafta olan 1500 gr altındaki 133 preterm arasında evre 3 ve üzeri % 9.3, Samancı ve ark. (12) tarafından benzer özellikleri taşıyan 155 preterm arasında 1500 gr altında % 31,6, 1000 gr altında ise % 68,7, Ilıkkın ve ark. (13)' in, ortalama doğum ağırlığı 1350 ± 290 gr ve gestasyonel yaşı $30,8 \pm 2,5$ hafta olan 157 prematüre infanti

içeren çalışmasında gestasyonel yaşı 30 hafta altı olan bebeklerde % 36, doğum ağırlığı 1500 gram altı olan bebeklerde ise % 28 bulunmuştur.

Çalışmamızda ise; 30 hafta altında PR oranı % 16, 1000 gr altındaki bebeklerde PR oranı % 16,6; 1500 gr altındaki toplam PR oranı ise % 3,47; 1500 gr altı bebeklerde evre 3 ve üzeri PR oranımız ise % 1,73 olarak bulunmuştur.

Literatürde; tarama için son dönemlerde önerilen zaman postnatal 4-6. haftalar arasındadır (14,15). Özellikle yüksek riskli bebeklerde 4. haftada yerinde direkt oftalmoskopik bakı yapılması ve bunun 2 hafta aralarla retinal vaskülarizasyonun tamamlanmasına kadar tekrarlanması uygundur (15). Çalışma grubumuzda incelemelerimizi koşullarımızın elverdiği erkenlikte ortalama postnatal $7,6 \pm 1,6$ haftada uygulayabildik. Evre 1 ve 2 PR oranlarımızın literatüre göre düşük bulunması, ortalama tarama zamanının literatürde önerilen zamandan daha sonraki dönemlerde olması ve bunun da

spontan regresyon şansı yüksek olan PR olgularının tanınmaması ile açıklanabilir. Ayrıca PR saptanmayan olguların retinal vaskülarizasyon tamamlanmadan kontrolden çıkmış olmaları da buna etken olabilir.

Prematüre retinopatisinin etiyolojisinde çeşitli risk faktörleri suçlanmakla birlikte en başta gelenleri prematürelilik, düşük doğum ağırlığı ve uygun-suz oksijen tedavisidir (2,5-7). Bizim çalışmamızda da; doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Tablo 2). Ayrıca; RDS ve onunla ilişkili olarak surfaktan tedavisi, BPD, sepsis, intraventriküler kanama, yüksek volümde ve tekrarlayan kan transfüzyonları, anemi, ventilatör tedavisi süresi, hastanede yatış gün sayısı, sepsis, intrauterin asfiksi gibi faktörlerin de rol oynadığı belirtilmektedir (2,7,16). Çalışmamızda 1. dakika Apgar skorunun < 5 olması, BPD gelişmesi ve sepsis varlığının istatistiksel olarak PR gelişmesine eşlik ettiği görüldü (Tablo 2). Birinci dakika Apgar düşüklüğü bebeğin deprese doğduğunu ifade etmektedir. PR gelişen grupta BPD' ye paralel uzamış oksijen, ventilatör tedavisi ve uzamış hospitalizasyon da anlamlı yüksek bulundu (Tablo 2).

Günümüzde; PR' in, temelde bir serbest oksijen radikal hastalığı olduğu kabul edilmesi nedeniyle koruma faktörlerinin başında bir antioksidan olan vitamin E profilaksisi gelmektedir (2). Raju ve ark. (17), 1500 gr altındaki 714 pretermi içeren PR oranlarına göre, vitamin E profilaksisinin koruyucu bir ajan olduğu saptamışlardır. Ayrıca farmakolojik dozlarda vitamin E tedavisinin ileri PR evrelerinde gerilemeye neden olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2). Çalışma grubumuzdaki 1500 gr altı bebekler % 91,3 oranında vitamin E profilaksisi almış olup PR gelişen ve gelişmeyen grupta E vitamini kullanma sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Respiratuvar distres sendromlu olguların uzun süreli oksijen tedavisi almasını engellemekte önemli bir gelişme olan surfaktan tedavisinin; PR insidansı ve PR evresinin ağırlığı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (5,18). Bizim çalışmamızda da; PR varlığı ile ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda, PR'si olan olguların üçünde BPD saptadık. BPD tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan postnatal steroid uygulaması ile PR sıklığı ve derecesi arasında yakın ilişki bildirilmektedir (19). BPD tanısı alan 3 olgularımıza geç dönem (>4 hafta) steroid tedavisi uygulanmıştır ve üçünde de PR saptanmıştır.

Birden fazla yapılan kan transfüzyonu ve kan değişimi ile PR sıklığı ve ileri evre arasında yakın ilişki bulunduğu, Ilıkkan ve ark.(13)'ın, Acunaş ve ark (20)'ın ve Hirano ve ark. (21)'in çalışmalarında belirtilmiştir. Dani ve ark. (22) yaptığı ve 1250 gr altındaki 45 pretermi içeren çalışmada transfüzyon volümü ve demir alımının PR açısından bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Prematüre bebeklerde eritropoietin uygulamasının, hem kan transfüzyonlarının sıklığını azaltarak, hem de demirle ilişkili Fenton reaksiyonunu önleyerek serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasını engelleme yoluyla bir antioksidan görevi görerek PR yönünden koruyucu olabileceği düşünülebilir (23,24). Çalışmamızda eritropoietinin bu olumlu etkisi gözlenmedi.

Antenatal steroid uygulamasının PR derecesini azalttığı belirtilmektedir (7,25). Higgins ve ark. (26); 1250 gr altındaki (ort: 981±179 gr), antenatal steroid uygulanan ve uygulanmayan 63 preterm arasında, evre 2'den ileri evredeki PR oranı sırasıyla % 8.7 ve % 35 olarak saptamışlardır (p < 0.05). Çalışmamızda % 78 oranında antenatal steroid uygulaması mevcut olup, PR saptanan ve saptanmayan olgular arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Çalışma grubumuzda formula suplemantasyonlu ya da suplemantasyonsuz anne sütü alan preterm oranı % 78,4 olarak saptanmıştır. Serbest oksijen radikal hastalığı olarak da tanımlanan PR' un gelişmesinde koruyucu faktör olarak vitamin E, inositol, beta karoten gibi birçok antioksidanı içeren anne sütünün önemi son zamanlarda yapılan bir çalışmayla ortaya konmuştur. Bu çalışmada 174 düşük doğum ağırlıklı preterm incelenmiş, anne sütü alan grup ile formula alan grup arasında herhangi evredeki PR oranları (sırasıyla % 41,% 64) arasında istatistiksel fark bulunmuştur (p=0,005). Yapılan multipl lojistik regresyon analizinde ise

anne sütü ile beslenmenin gestasyonel yaş ve doğum ağırlığından bağımsız olarak PR oranlarını azalttığı (p=0.03) belirtilmiştir (27). Çalışmamızda PR'den korunmada anne sütü etkin faktör olarak bulunmuştur.

Amerikan Pediatri Akademisi gebelik yaşı 28 hafta altı veya doğum ağırlığı 1500 gr altı olan bebeklerin incelenmeye alınmasını önerirken, İngiliz Perinatoloji Derneği ise bu değerleri 1500 gr altı veya 32 hafta altı olarak önermektedir (15,28). Çalışma grubumuzun sınırlı sayıda olmasına rağmen elde ettiğimiz sonuçlarla PR taraması için özel durumlar dışında, kendi ünitemiz için doğum ağırlığı 1500 gr altı veya gestasyonel haftası 30 haftanın altındaki bebeklerin incelenmeye alınmasının yeterli olacağını, böylelikle gereksiz inceleme ile işgücü ve maliyet artışının önlenebileceğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, anne sütü ile beslenme PR gelişimi açısından koruyucu bir faktördür. Başta prematürel ve düşük doğum ağırlığı olmak üzere, BPD, uzun süre oksijen uygulaması, sepsis, düşük Apgar skoru, uzun süreli yatış ise PR gelişimi için risk faktörüdür.

KAYNAKLAR

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of the persistent vascular sheath behind the crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942; 25:203-4.
2. Quinn GE. Retinopathy of prematurity. In: Tausch HW, Ballard RA eds. *Avery's Diseases of the Newborn* Pennsylvania : WB Saunders , 1998: 1329- 1342.
3. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Mackinnon H, Davey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(8): 933-5.
4. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98:1628-40.
5. Hussain N, Clive J, Bhandari V, Current incidence of retinopathy of prematurity.1989-1997, *Pediatrics* 1999; 104(3):e26.
6. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity- a population based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:204-7.
7. The Italian ROP Study Group . Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997; 156(12):939-43.
8. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity . An international classification for retinopathy of prematurity . *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130.
9. Hansen T, Corbet A. Chronic Lung Disease. In: Tausch HW, Ballard RA eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. Pennsylvania : WB Saunders , 1998: 634-47.
10. Bullard SR, Donahue SP, Feman SS, Sinatra RB, Walsh WF. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1999; 3(1):46-52.
11. Atasay B, Günlemez A, Ünal S, Ertem İ, Arsan S. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermilerin izlem sonuçları. 1997-2000. XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi Özet Kitabı, Samsun, 2001; 42.
12. Samancı N, Ovalı F, Dağoğlu T, Kır N. Prematüre bebeklerde retinopatinin sıklığı ve tedavisi : iki yıllık tarama sonuçları. . XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi Özet Kitabı,Samsun, 2001; 89.
13. Ilıkkan-Yardımcı D, Vural M, Karaçorlu B, Ilıkkan B, Perk Y, İltter Ö. Prematüre bebeklerde retinopati taraması : Cerrahpaşa Tıp Fakültesi verileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2001; 44 (2) :122 -7.
14. Joint Statement of the American Academy of Pediatrics , the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1997; 100:273.
15. Subhani M, Combs A, Weber P, Gerontis C, DeCristofaro JD. Screening guidelines for retinopathy of prematurity: the need for revision in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2001; 107(4):656-9.
16. Brown BA, Thach AB, Song JC, Marx JL, Kwun RC, Frambach DA. Retinopathy of prematurity: evaluation of risk factors. *Int Ophthalmol* 1998; 22(5):279-83.
17. Raju TNK, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity : a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997; 131:844-50.
18. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000 (2).
19. Halliday HL, Ehrenkranz RA.Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2).
20. Acunas B, Esgin H, Vatanserver Ü, Altıay S, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 493-500.
21. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, Ogihara H, Tamai H, Ogihara T. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84(3):F188-93.
22. Dani C, Reali MF., Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF, The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Human Development* 2001; 62:57-63.
23. Akisu M, Tuzun S, Arslanoglu S, Yalaz M, Kültürsay N. Effect of recombinant human erythropoietin administration on lipid peroxidation and antioxidant enzyme(s) activities in preterm infants. *Acta Med Okayama* 2001; 55(6):357-62.

24. Akisu M, Kullahcıoğlu Girgin F, Baka M, Hüsseyinov A, Kültürsay N. The role of recombinant human erythropoietin in lipid peroxidation and platelet activating factor generation in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11(3):167-72.
25. Tommiska V, Heinam K, Ikonen S, Vero P, Pokela ML, Renlud M, Virtanen M, Fellman V. A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics* 2001; 107:e2.
26. Higgins RD, Mendelshon AL, DeFoo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(5):601-5.
27. Hylander MA, Strobino DM, Pezzulo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in

retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 2001; 21(6):356-62.

28. Report of a Joint Working Party the Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. Retinopathy of prematurity : guideline for screening and treatment . *Early Hum Dev* 1996; 46:239-58.

Geliş Tarihi: 02.04.2002

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet YALAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Neonatoloji BD,
yalazms@med.ege.edu.tr