

Prematüre retinopatisinde risk faktörleri

The risk factors in retinopathy of prematurity

Aytekin APİL, Ersin OBA, Ulviye YİĞİT, Hasan VATANSEVER

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği

ÖZET

Amaç: Prematüre retinopatisi gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini saptamak.

Metod: Kliniğimizde Mayıs 2001 ve Nisan 2003 ayları arasında 280 prematüre bebeğin prematüre retinopatisi yönünden takipleri gerçekleştirildi. Takipler esnasında risk faktörleri kaydedildi.

Bulgular: 280 prematüre bebeğin 105'inde (%37.5) PR gelişti. PR gelişen 105 bebekten 41(%39.04) evre I, 39(%37.14) evre II, 23 (%21.90) evre III ve 2(%0.19) evre IV ve V idi. PR saptanan 105 bebekten 19'unda (%18.09) eşik hastalık, 1'inde (%0.09) evre IV A, 1'inde (%0.09) evre V gelişmesi üzerine ileri tedavi için üniversite hastanelerinin oftalmoloji departmanlarına sevk edildi. 8 ayrı grupta toplanan risk faktörleri tek değişkenli analizlerle incelendi. Tek değişkenli analizler sonucunda PR gelişimi ile anlamlı ilişkisi saptanan risk faktörleri üzerinde lojistik regresyon analizi uygulandı ve 1250 gram ve altında doğum ağırlığı bulunan bebekler ile 32 hafta ve altında doğan bebeklerde PR riskinin anlamlı derecede fazla olduğu görüldü.

Sonuç: PR gelişiminde rol oynadığı düşünülen faktörler içinde en önemlilerinin düşük gestasyonel hafta ile düşük doğum ağırlığı olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: PR (Prematüre retinopatisi)

SUMMARY

Objective: To investigate the risk factors associated with ROP development.

Methods: 280 premature infants were followed according to ROP development between May 2001 and April 2003 in our clinic. Risk factors were recorded.

Results: Among 280 premature babies 105 (%37.5) were developed ROP. The stages of ROP were as follows: 41(%39.04) stage I, 39(%37.14) stage II, 23(%21.90) stage III and 2(%0.19) stage IV and V. Among 105 ROP developed infants 21(%20) were referred for further treatment to ophthalmological departments of university hospitals. In these 21 infants 19(%18.09) were threshold disease, 1 was (%0.09) stage IV A and 1 was (%0.09) stage V. Associations between 8 potential risk factors and ROP were assessed using univariate tests. Multivariate logistic regression analysis of the significant findings from univariate tests was then performed. Using logistic regression analysis tests we found that birth weight of 1250 gr and below, and gestational age below 32 week were the most important risk factors.

Conclusion: We determined that the most important risk factors in the pathogenesis of ROP were low birth weight and low gestational week.

Key Words: ROP (Retinopathy of prematurity)

GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre Retinopatisi gelişimini tamamlamamış retinada damarsal yapının anormal proliferasyonu nedeniyle oluşan proliferatif retinopatidir(1).

Prematüre Retinopatisi patogenezi ve patogenezi etkileyen risk faktörleri tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PR için en önemli risk faktörünün düşük doğum haftası ve düşük gestasyonel yaş ile belirlenen immaturite olduğu saptanmıştır (2, 3).

Yazışma Adresi:

Dr. Aytekin Apil

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Göz Kliniği Şişli/ İSTANBUL

Tel:0212 231 22 09 /1153

Hiperkarbi, hipokarbi, metabolik asidoz, alkaloz, apne, transfüzyon, sepsis, intraventriküler hemoraji, E vitamini eksikliği, endotelin-1 hormonu, çoğul doğum, kuvvetli ışığa maruz kalma diğer sorumlu tutulan ve araştırılan faktörlerdir (4, 5).

Çalışmamızda prematüre bebeklerde retinopati oluşumu üzerinde rol oynayan risk faktörlerinin tespiti amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'ne Mayıs 2001 ve Nisan 2003 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan kliniğinden ve çevre hastanelerden refere edilen 25-36 (ort:31.26, ss:2, 61) gestasyonel haftaları arasında doğan, doğum ağırlıkları 700-2600 gr

(ort:1449.2, ss:372.0)arası değişen 280 prematüre bebeğin PR gelişimi yönünden takipleri gerçekleştirilmiştir. Takip süremiz 1gün-12 hafta arasındadır.

Postkonsepsiyonel 32-36 hafta arasında pupil dilatasyonunu takiben, indirekt oftalmoskopi ve skleral indentasyon yöntemi ile retinal dört kadran ora serrataya kadar incelenmiştir.

Yapılan muayenede evre gelişimi mevcut ise hastalığın ulaştığı en yüksek evre, hastalık eğer regresyon göstermiş ise regresyona başladığı evre ve regresyona uğramamış ve tedavi gerekiyor ise tedavi gereken zamandaki evresi kaydedilmiştir.Bebeklerden retina perifer avaskülaritesi bulunanlar 2-4 haftada bir, evre I yada evre II saptananlar 1-2 haftada bir, evre III saptananlar haftada bir yada 3 güne bir takip edilmiş ve eşik hastalığı, evre IV yada evre V saptanan bebekler ileri tedavi için üniversite hastanelerine sevk edilmişlerdir.

Bebeklerin muayenesi öncesinde bebeklerin doğum ağırlığı, gestasyonel hafta, CPAP(continuous pulmonary airway pressure) başlık yada mekanik ventilasyon ile yüksek miktarda oksijen alıp almadıkları, sepsis gelişip gelişmediği, intraventriküler hemoraji oluşup oluşmadığı, kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı çoğul doğum olup olmadığı ve hiperbilirubinemi gelişip gelişmediği epikriz raporlarından her bir bebek için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Öncelikle PR saptanan bebekler bulduktan sonra tüm prematüre bebekler içinde PR insidansı tespit edilmiş ve PR'li bebeklerde evre dağılımı incelenmiştir.Daha sonra PR saptanan bebekler doğum ağırlıkları ve gestasyonel haftalarına göre gruplara ayrılıp gruplardaki PR insidansları ayrı ayrı tespit edilmiştir.PR bulunan ve bulunmayan bebeklerin ortalama doğum ağırlıklarının arasındaki farkın anlamlılık düzeyi incelendikten sonra doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta grupları içinde pearson ki kare testi uygulanarak grupların PR gelişimi yönünden anlamlı ilişkileri incelenmiştir.

Tüm risk faktörlerinin tek değişkenli analizlerle(Fisher ve Pearson Ki Kare testi) hastalık gelişimi ile anlamlı ilişkileri incelendikten son-

ra lojistik regresyon analizi ile anlamlı olan yada anlamlılık sınırına yakın çıkan faktörlerin içinde en etkin grup tespit edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 280 bebekten 134 tanesi erkek(%47.85) 146 tanesi (%52.14) ise kız idi. Bebeklerin ortalama gestasyonel haftaları 31.26, ss:2.61(25-36), ortalama doğum ağırlıkları ise 1449, 2, ss:372.0(700-2600) idi.

280 bebekten 105'inde (%37.5) değişik evrelerde PR saptadık.PR saptanan 105 bebeğin 41'inde(%39.04) evre I, 39'unda (%37.14) evre II, 23'ünde (%21.90) evre III, takiplerine düzenli gelmeyen 2 bebekten (%0.19) birinin sağ gözünde üst temporal kadranda maküla tutulumu bulunmayan sığ retina dekolmanı (evre IV-A), diğerinin sol gözünde total retina dekolmanı saptandı (evre -V) (Tablo 1).

Tablo 1: Prematüre Retinopatisi Saptanan Bebeklerde Evre Dağılımı

EVRE	SAYI	YÜZDE %
Evre I	41	39.04
Evre II	39	37.14
Evre III	23	21.90
Evre IV ve V	2	0.19

Tablo 2: Tedavi İçin Sevk Edilen Bebeklerdeki Evre Dağılımı

EVRE	SAYI	YÜZDE%
Eşik Hastalık	19	18.09
Evre IV-A	1	0.09
Evre V	1	0.09

PR saptanan 105 bebekten tedavi için sevk edilen 21'inin(%20) 19'unda (%18.09) eşik hastalık, 1'inde (%0.09) evre IV-A, 1'inde(%0.09) ise evre V mevcut idi.(Tablo 2)

PR bulunan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı (1327.7, ss:335.6) PR bulunmayan be-

beklerin ortalama doğum ağırlıkları ise (1522.0, ss:374.7) idi. Fisher testi her iki gruba uygulandığında PR bulunmayan olguların ortalama doğum ağırlığı değerleri PR gelişen olgulara göre anlamlı derecede daha fazla bulundu. (p=0.000)

PR saptanan bebeklerin ortalama doğum haftaları (30.60, ss:2.50), PR saptanmayan bebeklerin ortalama doğum haftaları ise (31.66, ss:2.60) idi. Her iki grup Fisher testi ile kıyaslanınca PR gelişmeyen olguların ortalama gestasyonel haftaları gelişenlere oranla anlamlı derecede fazla bulundu. (p=0.001)

Bebekler gestasyonel haftalarına göre gruplandırıldıklarında 28 hafta ve altındaki 56 bebeğin 27'sinde (%48.2), 29-32 hafta arası doğan 128 bebeğin 53'ünde (%41.4), 33 hafta ve üzerindeki 96 bebeğin 25'inde (%26.0) PR saptandı. Gruplar arasında pearson ki kare testi uygulanınca gestasyonel haftanın artması ile PR ris-

kinin anlamlı derecede azaldığı bulundu. (Tablo 3).

Bebekler doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığında 1000 gr ve altındaki 36 bebekten 18'inde (%50), 1001-1250gr arası 134 bebeğin 59'unda (%44.0), 1251-1500 gr arası 92 bebeğin 25'inde (%27.2), 1501 gr ve üzeri 18 bebeğin 3'ünde (%16.7) PR saptandı. Gruplar arasında pearson ki kare testi uygulandığında doğum kilosu arttıkça PR gelişme riskinin anlamlı şekilde azaldığı görüldü (Tablo 4). 1500 gr ve altında 262 bebeğin 102'sinde (%38.93) PR saptandı.

Diğer risk faktörlerinin tek değişkenli analizlerle incelenmesi sonrasında; gestasyonel hafta ve doğum ağırlığının azalmasının retinopati riskini artırdığını, oksijen alımı, intraventriküler hemoraji, sepsis, çoğul doğum, kan transfüzyonu ve hiperbilirubinemi'nin retinopa-

Tablo 3: Gestasyonel hafta ile PR arasındaki ilişki

PR	YOK		VAR		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Gestasyonel Hafta						
28 ve altı	29	51,8	27	48,2	56	20,0
29-32	75	58,6	53	41,4	128	45,7
33 ve üstü	71	74,0	25	26,0	96	34,3

Gestasyonel hafta arttıkça PR anlamlı derecede azalmaktadır. (X² =8.95, p=0.011)

Tablo 4: Doğum ağırlığı ile PR arasındaki ilişki

PR	YOK		VAR		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Doğum Ağırlığı(gr)						
<1000 ve altı	18	50,0	18	50,0	36	12,9
1001-1250	75	56,0	59	44,0	134	47,9
1251-1500	67	72,8	25	27,2	92	32,9
1501 ve üstü	15	83,3	3	16,7	18	6,4

Doğum ağırlığı arttıkça PR riski de anlamlı derecede azalmaktadır. (X²=12.85, p=0.006)

ti oluşumu ile anlamlı ilişkisinin bulunmadığını gördük (Tablo 5).

Tek değişkenli analizlerde hastalık oluşumu ile ilişkileri anlamlı bulunan doğum ağırlığı ve

gestasyonel hafta grupları ile anlamlılık sınırına yakın sonuç veren oksijen alımının çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 5: Tek Değişkenli Analizler ile Retinopati-Risk Faktörü İlişkisi Sonuçları

Risk faktörü	Pr(-)	Pr(+)	X2	P değeri
Ort.gest.hafta	(31.66, ss:2.60)	(30.60, ss:2.50)	—	0.001
Ort.doğum ağı.	(1522.0, ss:374.7)	(1327.7, ss:335.6)	—	0.000
Oksijen alımı	111	78	3.52	0.066
IVH	8	3	—	0.545
Çoğul doğum	25	19	0.71	0.396
Kan transfüz.	27	20	0.61	0.433
Hiperbilirubinemi	37	19	0.38	0.537
Sepsis	33	28	2.24	0.125

PR gelişmeyen olguların ortalama gestasyonel haftaları ve ortalama doğum ağırlıkları PR gelişen olgulara oranla anlamlı derecede fazla bulunurken, diğer risk faktörleri ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki elde edilememiştir.

Tablo 6: Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

KİLO	(OLABİLİRLİK ORANI)	% 95 GÜVEN ARALIĞI	
	(ODDS ORANI)	MİNİMAL	MAKSİMAL
<1000	5,00	1,07	26,37
1001-1250	3,93	1,00	18,0
1251-1500	1,87	0,45	8,90
1501 ve üstü	1	-	-
GH			
<28	2,64	1,25	5,63
29-32	2,01	1,09	3,72
33 ve üstü	1	-	-
O2			
Yok	-	-	-
Var	1,67	0,94	2,95

Olabilirlilik oranlarına bakıldığında 1250 gr ve altında doğan bebekler ile 32 ve daha alt gestasyon haftasına sahip çocuklarda PR gelişme riski anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda olduğu gibi prematüre retinopatisinde etken risk faktörleri üzerinde yapılan diğer çalışmalarda da düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel haftanın hastalık üzerinde etkin olan önemli faktörler olduğu belirtilmiştir (6, 7, 8).

Holmstrom (9) PR gelişen ve gelişmeyen bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları arasında ve ortalama gestasyonel haftaları arasında anlamlı derecede fark olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda da PR saptanan ve saptanmayan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları arasında ($p=0.000$) ve ortalama gestasyonel haftaları arasında ($p=0.001$) anlamlı derecede farklılık olduğunu gördük.

Yapılan çalışmalarda yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalmanın PR riskini artırdığını belirten çalışmalar yanında (6, 10) oksijen tedavisi almayan bebeklerde de PR geliştiği değişik çalışmalarda belirtilmiştir (11, 12). Çalışmamızda istatistiki olarak oksijen alımı ile PR gelişimi arasında bağlantı saptamadık. Elde ettiğimiz sonuç anlamlılık değerine yakın idi ($p=0.066$). Çalışmamıza benzer şekilde Bozkurt ve ark. (7), Özcan ve ark. (4) ve Satar ve ark. (13) yaptıkları farklı çalışmalarda oksijene maruz kalma ile PR gelişimi arasında istatistiki olarak anlamlı sonuç çıkmadığı fakat oksijen alım süresinin PR gelişiminde etkili olduğu göstermişlerdir. Hastanemize PR muayenesi için çevre hastanelerden yada il dışındaki hastanelerden gönderilen bebeklerin çoğunda oksijen alım süresi ile ilgili yeterli epikriz bilgileri kayıtlı olmadığı için oksijen alım süresini çalışma kapsamına almadık.

Risk faktörleri arasında incelediğimiz bir diğer etken ise kan transfüzyonu idi. Erişkin hemoglobininin oksijene, fetal hemoglobine kıyasla daha gevşek bağlanması ve bebeğe erişkin kanı transfüzyonu sonrasında oksijenin daha erken serbestleştiğini ve retinaya toksik etki yarattığını savunan çalışmalar mevcuttur (11, 14). Yapılan bazı çalışmalarda kan transfüzyonu ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki kurulmuştur (15, 16, 17). Charles ve ark. (18) ve

Holmstrom ve arkadaşlarının (9) yaptıkları çalışmalarda ise anlamlılık saptanmamıştır. Çalışmamızda kan transfüzyonu ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamadık. ($p=0.433$)

Değerlendirdiğimiz bir diğer risk faktörü ise sepsis idi. Gunn ve ark. (15) yaptıkları çalışmada sepsis ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamışlar, bunu da septiseminin retina üzerine direk toksik etkisine bağlamışlardır. Sepsis ile PR gelişimi arasında ilişki başka çalışmalarda da saptanırken (19, 20) Charles ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise sepsis ile PR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (18). Çalışmamızda sepsis ile PR arasında anlamlı ilişki saptamadık. ($p=0.125$)

İn vitro ortamda bilirubinin potansiyel fizyolojik antioksidan etkisi düşünülüp retinadaki oksidatif hasarı hiperbilirubineminin önlediğini belirten çalışmalar yanında (21), böyle bir ilişkinin mevcut olmadığını savunan çalışmalarda mevcuttur (22, 23). Çalışmamızda hiperbilirubinemi ile PR arasında anlamlı ilişki saptamadık. ($p=0.537$)

Değişik nedenlerle intraventriküler hemoraji gelişen ve bu yüzden kan transfüzyonu ve oksijen alması gereken bebeklerde PR sıklığının arttığı farklı çalışmalarda belirtilmesine karşın (6, 18), anlamlı ilişkinin kurulmadığı çalışmalar da mevcuttur (13). Çalışmamızda İVH ile PR arasında anlamlı ilişki saptamadık. ($p=0.545$)

Holmstrom çoğul doğum ve PR gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamıştır (9). Ülkemizde Altunbaş ve arkadaşlarının (6) yaptıkları çalışmada ise anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda çoğul doğum ile PR arasında anlamlı ilişki saptamadık ($p=0.396$).

Prematüre Retinopatisi patogenezi multifaktöryeldir. Patogeneizde etkin olan risk faktörlerinin birbiri ile etkileşimi nedeniyle tek değişkenli analiz yöntemleri ile hastalık oluşumunda esas etkili risk faktörü grubunun belirlenmesi zordur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizleri etken asıl faktörleri saptamada kullanılırlar.

Çalışmamızda tek değişkenli analizler sonucunda PR gelişimi ile anlamlı ilişki kurulan dü-

şük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel hafta ile anlamlılık sınırına yakın sonuç veren oksijen tedavisi alımı arasında uygulanan lojistik regresyon analizi sonucunda 1250 gr ve altında doğan bebekler ile 32 hafta ve altında gestasyonel haftaya sahip bebeklerde PR gelişme riski anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur.

Prematüre retinopatisinde erken tanı ve tedavi ile ciddi göz komplikasyonlarının önlenmesi açısından prematürelde zamanında tarama yapılması ve risk faktörlerinin tanınması büyük önem taşır. Çalışmamızda hastalıkta etken en önemli risk faktörlerinin düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel yaş olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Rajiv A, Ashok KD, Azad RV, et al: Changing profile of retinopathy of prematurity. *J Trop Pediatry*, 48:239-244, 2002.
2. Şamancı N, Ovalı F, Dağoğlu T, ve ark: Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde retinopatinin sıklığı ve tedavisi: Üç yıllık tarama sonuçları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 39:613-621, 1996.
3. Keith CG., Doyle LW: Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1995;95:42-45
4. Özcan A, Soylu M, Demircan N, ve ark: Premature retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *T Oft Gaz*, 27:290-294, 1997.
5. Seiberth V, Linderkamp O, Knertz MC, et al: A controlled clinical trial of light and retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 118:492-495, 1994.
6. Altunbaş HA, Kır N, Ovalı T, ve ark: Prematüre retinopatisi: Klinik Seyir ve Risk Faktörleri. *T Oft Gaz*, 32:286-290, 2002.
7. Bozkurt N, Anveriaz M, Öğüt Mehdi S, ve ark: Premature retinopatisi, Risk faktörleri ve takip sonuçları, 29:149-156, 1999.
8. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al: Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 98:1628-1640, 1991.
9. Holmstrom G, Broberger U, Thomasson P: Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity-a population based study, 76:204-207, 1998.
10. Seiberth V, Linderkamp O: Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*, 214:131-135, 2000.
11. Shohat M, Reisner SH, Krickler R, et al: Retinopathy of prematurity : Incidence and risk factors. *Pediatrics*, 72:159-163, 1983.
12. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, et al: Retinopathy of prematurity-induced blindness: Birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics*, 86:405-412, 1990.
13. Satar M, Narlı N, Soylu M, ve ark: Prematüre retinopatisi ve risk faktörleri. *Çukurova Ün.Tıp.Fak.Der*, 23:29-34, 1998.
14. Clark C, Gibbs JAH, Maniello R, et al: Blood transfusion : A possible risk factor in retrolental fibroplasia. *Acta Pediatr Scand*, 70:535-539, 1981.
15. Gunn TR, Easdown J, Outerbridge Ew, et al: Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*, 65:1096-1100, 1980.
16. Yu UYH, Hookham DM, Nave JRM: Retrolental fibroplasia : Controlled study of 4 year's experience in neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child*, 57:247-252, 1982.
17. Lucey JL, Dangman B: A re-examination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*, 73:82-96, 1984.
18. Charles DJ, Ganthier R, Aaron P, et al: Incidence and characteristics of retinopathy of prematurity in a low income inner city population. *Ophthalmology*, 98:14-17, 1991.
19. Purohit DM, Ellison CR, Zierler S, et al: Risk factors for retrolental fibroplasia: Experience with 3025 premature infants. *Pediatrics*, 76:339-344, 1985.
20. Cats BP: Retinopathy of prematurity review of a 4 year period. *Br J Ophthalmol*, 69:500, 1985.
21. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M: The protective role of bilirubin in oxygen radical diseases of the preterm infants. *J Perinatal*, 14:296-300, 1994.
22. Fauchere SC, Meier-Gibbons FE, Koerner F, et al: ROP and bilirubin -no clinical evidence for a beneficial role of bilirubin as a physiological anti-oxidant. *Eur J Pediatr*, 153:358-362, 1994.
23. Goton DD, Gold J, Siegel RA, et al: Evaluation of bilirubin as a possible protective factor in prevention of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*, 75:532-534, 1991.