

Prematüre retinopatisi sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Neslihan Zengin¹, Esra Arun Özer^{2,*}, Mehmet Özgür Zengin³, Gamze Türe⁴, Sümer Sütçüoğlu⁵, Ekrem Talay⁶

Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pediyatri Uzmanı, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ²Pediyatri Doçenti, ⁴Göz Hastalıkları Doçenti, ⁵Pediyatri Uzmanı, İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi ³Göz Hastalıkları Yardımcı Doçenti ⁶Göz Hastalıkları Uzmanı

*İletişim: esra.arun@gmail.com

SUMMARY: Zengin N, Özer EA, Zengin MÖ, Türe G, Sütçüoğlu S, Talay E. (Tepecik Education and Research Hospital, İzmir, Turkey). Evaluation of the prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 87-96.

Retinopathy of prematurity (ROP) is a proliferative vascular disease affecting premature newborns and occurring during vessel development and maturation. ROP has been recognized as one of the most important causes of childhood blindness in developed countries. In this study, we aimed to evaluate the prevalence of ROP, the rate of its progression to severe disease requiring treatment, and its relationship with risk factors in premature babies. The study enrolled 558 premature neonates who were hospitalized in Tepecik Training and Research Hospital, Neonatal Intensive Care Unit, and screened for ROP between January 2007 and December 2009. Data related to clinical findings were obtained from the patients' records. ROP was detected in 278 (49.8%) babies. Of those, 203 (36.4%) did not need treatment for ROP and 75 (13.4%) underwent laser treatment. Early gestational age and low birth weight were statistically significant for development of ROP ($p < 0.001$). Multivariate analysis showed that both factors were independent parameters ($p < 0.001$). However, no statistical significance was found for gender, delivery type, multiparity, or discharge weight. In conclusion, strategies for preventing blindness in premature babies with ROP are needed, especially for those carrying higher risk due to low birth weight and early gestational age. Further studies including wider series or of multicenter origin may provide more conclusive results.

Key words: retinopathy of prematurity, risk factors, screening criteria.

ÖZET: Prematüre retinopatisi (PR), düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan proliferatif vasküler hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı körlük nedenlerinin en önemlilerinden biridir. Bu çalışmada Ocak 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında hastanemize yatırılan ve PR için tarama ve izlem muayeneleri yapılan prematüre bebeklerde PR gelişimi, tedavi gerektiren hastalığa ilerleme sıklığı ve PR gelişiminin risk faktörleri ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışma grubundaki toplam 558 bebekten 278'inde (% 49.8) çeşitli evrelerde PR geliştiği tespit edildi. Olguların %36.4'ünde tedavi gerektirmeyen, %13.4'ünde lazer tedavisi gerektiren PR vardı. PR gelişen ve gelişmeyen olgular arasında gebelik yaşı ve doğum ağırlığı bakımından anlamlı istatistiksel farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Gruplar arasında cinsiyet, doğum şekli, çoğul gebelik ve taburculuk ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. PR gelişimi bakımından logistik regresyon analizi yapıldığında doğum ağırlığı ve gebelik yaşının PR gelişimini bağımsız faktörler olarak etkilediği saptandı ($p < 0.001$). Sonuç olarak, ülkemizde bebek körlüklerini engellemek için etkili bir tarama programının gerekli olduğu, risk altındaki bebekleri daha iyi belirleyebilmek için daha fazla hastanın alındığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanısına varıldı. Çok küçük gebelik haftasında ve düşük doğum ağırlığında doğmuş, aylarca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalmış,

hayata bin bir güçlkle tutunmuş bebeklerin hayatlarının geri kalanını görme engelli olarak geçirmelerini engelleyici stratejiler geliştirilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: prematüre retinopatisi, risk faktörleri, tarama kriterleri.

Prematüre retinopatisi (PR), çocukluk çağı körlük nedenlerinin başında gelmektedir. Uygun ve zamanında gerçekleştirilen tarama ve tedavi programları ile önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir.¹⁻³ Son yarım yüzyılda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmeler sayesinde günümüzde çok daha fazla sayıda ve daha küçük prematüre bebek yaşatılmaya başlanmıştır. Ayrıca son dönemlerde yardımcı üreme tekniklerindeki artan gelişmeler nedeniyle çoğul gebelikler ve dolayısıyla prematüre bebek sayısı daha da artmıştır.^{4,5}

Prematüre retinopatisi sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde PR sıklığı son yıllarda azalma göstermiştir. Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise prematüre retinopatisi sıklığı artmakta olup, daha matür yenidoğanlarda da ciddi PR görülebilmektedir. ROP'un insidansı, klinik seyri ve doğal sürecine ilişkin yararlı bilgiler CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity; CRYO-ROP) çalışmasından elde edilmiştir. 1986 yılında başlatılan bu prospektif, randomize, çok merkezli çalışmada (CRYO-ROP) doğum ağırlığı 1251 gr'dan küçük 4099 yenidoğan incelenmiş ve bir veya iki gözde herhangi bir evredeki PR sıklığı %65.8 olarak bildirilmiştir.⁶ Yakın geçmişte yapılan çok merkezli prematüre retinopatisinin erken tedavisi Early Treatment for Retinopathy of Prematurity; ETROP çalışmasında, doğum ağırlığı 750 gr'ın altında olan yenidoğanların %92.7'sinde, doğum ağırlığı 750-999 gr olanların %75.8'inde ve doğum ağırlığı 1000-1250 gr olan yenidoğanların ise %43.7'sinde PR geliştiği bildirilmiştir.^{7,8} Doğum ağırlığı 1251 gr'dan az olan tüm yenidoğanlar için PR sıklığı %68 olarak ifade edilmiştir. Gebelik yaşı 27 hafta ve altında olan yenidoğanların %89'unda PR saptanırken, 28-31 hafta gebelik yaşı olanlarda %51.7, gebelik yaşı 32 hafta ve üzerinde olan yenidoğanlarda ise %14.2 oranında PR bildirilmiştir. CRYO-ROP ve ETROP çalışmalarının her ikisinde de PR

sıklığı benzer bulunmuş olup, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça PR sıklığı artmaktadır.

Bazı yeni çalışmalarda^{9,10} CRYO-ROP ve ETROP çalışmalarına⁶⁻⁸ göre daha düşük oranlarda PR sıklığı bildirilirken, yapılan bir çalışmada¹¹ ise daha yüksek sıklıkta PR geliştiği bildirilmiştir. Çalışmalardaki düşük sıklık değerleri çalışmaya alınan yenidoğan sayısının yetersiz veya az olmasına bağlı olabilirken, sıklığındaki artış modern yenidoğan yöntemlerindeki ilerlemelere bağlı olarak ileri derecede immatür yenidoğanların sağ kalım oranlarının artması sonucu olabileceği vurgulanmaktadır. Prematüre retinopatisinin ortaya çıkmasıyla ilişkili çok sayıda risk faktörü vardır, ancak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı kanıtlanmış ve en önemli risk faktörleridir.¹²

Retrospektif olarak düzenlenen bu çalışmada kliniğimizde izlenen prematüre bebeklerde PR sıklığının ve PR ile ilişkili etiyolojik risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışma grubuna alınan olguların hastanede yatışları sırasındaki dosya kayıtlarından gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, çoğul gebelik ve akraba evliliği durumu, hastanede yatış süresi (gün) ve taburculuk sırasındaki vücut ağırlığı kaydedildi. Yatış sırasında hastalardaki neonatal sorunlar (respiratuar distres sendromu, surfaktan tedavisi, mekanik ventilasyon ve CPAP gereksinimi, patent duktus arteriyozus, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, sepsis, apne) kaydedildi. Bebekler gebelik yaşına göre 28 haftanın altında, 28-32 hafta ve 32 haftanın üzerinde doğan bebekler olarak üç gruba ayrıldı. Hastalar doğum ağırlıklarına göre <750 gr, 750-999 gr, 1000-1249 gr, 1250-1499 gr, 1500-1749 gr, 1750-1999 gr, > 2000 gr olmak üzere yedi gruba ayrıldı. Oksijen tedavisi gereksinimi açısından hiç oksijen tedavisi almayanlar, yedi gün ve altında alanlar, 7-28 gün arasında alanlar, 28 günden fazla oksijen tedavisi alanlar olmak üzere dört gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan

tüm hastalar klinik protokolü gereği postnatal 30. günde PR açısından binoküler indirekt funduskopi ile tek bir oftalmolog tarafından muayene edildi. PR muayenesi sonrasında olgular herhangi bir evrede PR saptanan ve PR saptanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. PR saptanan hastalar, muayene bulgularına göre gereken sıklıkta kontrol edildi. Kontrolde laser tedavisi gerektiren olgular ve tedavi olmaksızın kendiliğinden gerileyen vakalar olmak üzere tekrar gruplandırıldı.

Çalışmada PR saptanan ve saptanmayan olgular arasında, ayrıca laser tedavisi gerektiren olgular ve tedavi gerektirmeyen olgular arasında yukarıda sayılan parametreler bakımından istatistiksel karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel analizlerde One-way ANOVA, bağımsız örnekler t testi, Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanıldı. Bu yöntemler ile anlamlı bulunan parametreler arasında çok değişkenli analiz için, logistik regresyon testi değerlendirildi. Çalışmada istatistik programı olarak SPSS versiyon 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 alındı.

Bulgular

Çalışmaya 1 Ocak 2007 - 31 Aralık 2009 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği'nde izlenen, PR gelişimi açısından Göz Hastalıkları Kliniği'nde tarama ve izlem muayeneleri yapılan gebelik yaşı 34 haftadan küçük toplam 1484 prematüre bebekten hastane dosyalarına ulaşılabilen 558 prematüre bebek alındı. Çalışma grubunu oluşturan olguların genel

özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Çalışmada yer alan toplam 558 prematüre bebekte neonatal sorunlar ve morbiditelerin dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir. Çalışmadaki 558 prematüre bebeğin %36.4'ünde tedavi gerektirmeyen, %13.4'ünde laser tedavisi gerektiren PR vardı.

Çalışma grubundaki toplam 558 bebekten 278'inde (%49.8) çeşitli evrelerde PR geliştiği tespit edildi. PR gelişimi ile ilişkili klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi Tablo III'te gösterilmiştir. PR gelişimi bakımından logistik regresyon analizi yapıldığında doğum ağırlığı ve gebelik yaşının PR gelişimini bağımsız faktörler olarak etkilediği saptandı ($p < 0.001$).

Prematüre retinopatisi gelişen olgular eşlik eden neonatal sorunlar ve morbiditeler açısından değerlendirilmesi Tablo IV'te verilmiştir. PR gelişimi bağımlı değişken, tek değişkenli analizlerde anlamlılık elde edilen respiratuar distress sendromu, surfaktan gereksinimi, CPAP gereksinimi, mekanik ventilasyon gereksinimi, patent duktus arteriyozus varlığı, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, sepsis, apne gibi risk faktörleri bağımsız değişken olarak alınarak logistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde intraventriküler hemoraji bağımsız risk faktörü olarak saptandı ($p = 0.005$, OR=6.6, % 95 güven aralığı 3.3-13.3).

Lazer tedavisi uygulanan 75 olgu ile lazer tedavisi uygulanmayan 483 olgu risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında (Tablo V), gebelik yaşı lazer uygulanan olgularda 28.4 ± 2.1 hafta iken lazer uygulanmayan olgularda 30.3 ± 2.2 hafta olarak izlendi ($p < 0.001$). Doğum

Tablo I. Çalışma grubunun genel özellikleri.

Olgu sayısı	558
Gebelik yaşı (hafta)*	30 ± 2.3
Doğum ağırlığı (gr)*	1455.8 ± 418
Cinsiyet (Erkek/kız)	321/237
Doğum şekli n (%)	
Normal	216 (38.7)
Sezaryen	342 (61.3)
Çoğul gebelik n (%)	
İkiz	146 (26.6)
Üçüz	34 (6.1)
Yatış süresi (gün)*	33.9 ± 21.1
Taburculuk sırasında ağırlık (gr)*	2120.5 ± 345.8

* Ortalama \pm standart sapma.

Tablo II. Çalışma grubu olgularında neonatal sorunlar ve morbiditeler.

	Olgu sayısı n(%)
Respiratuar distres sendromu	265 (47.5)
Surfaktan gereksinimi	177 (31.7)
Mekanik ventilasyon gereksinimi	206 (36.9)
CPAP gereksinimi	277 (49.6)
Patent duktus arteriyozus	81 (14.5)
Nekrotizan enterokolit	26 (4.7)
İntraventriküler kanama	
Evre 1	27 (4.8)
Evre 2	18 (3.2)
Evre 3	14 (2.5)
Evre 4	6 (1.1)
Sepsis	
Klinik sepsis	87 (15.6)
Gram pozitif bakteriyel sepsis	28 (5.0)
Gram negatif bakteriyel sepsis	13 (2.3)
Apne	121 (21.7)
Prematüre retinopatisi	
Tedavi gerektirmeyen	203 (36.4)
Lazer tedavisi gerektiren	75 (13.4)
Diğer sorunlar	
Santral sinir sistemi	16 (2.9)
Solunum	40 (7.2)
Beslenme	14 (2.5)
Diğerleri	131 (23.5)

*n (%)

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

ağırlığı lazer uygulanan olgularda 1185.0 ± 262 gr, lazer uygulanmayan olgularda 1497 ± 422 gr olarak bulundu ($p < 0.001$). Ortalama yatış süresi lazer uygulanan olgularda 52.2 ± 23.8 gün, lazer uygulanmayan olgularda 31.0 ± 19.2 gündü ($p < 0.001$). Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı lineer regresyon analizinde PR gelişimine yol açan en önemli faktörler olarak bulundu ($p < 0.001$).

Lazer tedavisi uygulanan olgular eşlik eden neonatal sorunlar ve morbiditeler açısından değerlendirilmiş ve veriler Tablo VI'da verilmiştir.

Çalışmamızda yer alan toplam 558 bebekten PR gelişen 278 bebeğin 119'u kız (% 42.8), 159'u erkekti (% 57.2). Lazer tedavisi gerektiren toplam 75 bebeğin ise 33'ü kız (% 44.0) ve 42'si erkek (% 56) bebeklerdi. PR gelişimi ve lazer tedavisi gereksinimi bakımından cinsiyetle ilişki saptanmadı.

Gebelik yaşlarına göre 28. gebelik haftasından

önce, 28 ile 32 hafta arası, 32 hafta ve üzeri olarak üç gruba ayrılan bebekler birbiriyle karşılaştırıldığında PR gelişimi ve PR gelişen olgularda tedavi gerektiren hastalık gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p değerleri sırasıyla < 0.001 ve 0.013). Gebelik yaşı azaldıkça PR ve lazer tedavisi gerektiren hastalık gelişimi artmaktaydı.

Bebekler oksijen tedavisi gereksinimi açısından hiç oksijen tedavisi almayanlar, yedi gün ve altında alanlar, 7-28 gün arasında alanlar, 28 günden fazla oksijen tedavisi alanlar olmak üzere dört gruba ayrıldı. Dört grup birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı biçimde oksijen tedavisi süresi uzadıkça PR gelişimi ve lazer tedavisi gerektiren hastalık gelişiminin arttığı görüldü (p değerleri sırasıyla < 0.001 ve 0.002).

Bebeklerin doğum ağırlığına göre dağılımları incelendiğinde 750 gr'ın altında doğan bebeklerin %88.9'unda PR geliştiği, lazer tedavi

gerektiren hastalık oranının ise %37.5 olduğu; 1750-2000 gr arasında doğan bebeklerde %28.6 PR gelişimi tespit edilirken lazer tedavi gerektiren hastalık gelişimi bulunmadı; 2000 gr'ın üzerinde doğan bebeklerde ise %13.9 PR gelişimi tespit edilirken lazer tedavi gerektiren hastalık gelişimi yoktu.

Tartışma

Prematüre retinopatisi, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerin, damarlanmış ve damarlanmamış retina sınırında, yeni retina damarlarının normal olmayan gelişimi ile karakterize hastalığıdır. PR, gelişmiş ve gelişmekte olan dünyada güncel tedavi yöntemlerine rağmen çocuklarda körlüğün en

önemli nedenidir.¹³⁻¹⁵ Birçok prematüre bebekte PR gelişebilmesine rağmen bunların büyük çoğunluğu tedavi gerektirmeden gerileyen hafif hastalıktan ileri gitmez.⁶ Bu bebeklerin şiddetli PR gelişen ufak bir kısmı ise retina taraması ile saptanabilir. Şiddetli hastalık eğer tedavi edilmezse ciddi görme kaybına yol açabilir.

Günümüzde yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler sayesinde giderek daha düşük ağırlıkta, daha küçük gebelik haftasında doğan bebekler yaşatılabilmektedir.¹⁶ Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde ise çoğul gebelikler ve bunun sonucunda da erken doğumların sayısı giderek artmaktadır.

Henüz ülkemize özel PR tarama kriterleri

Tablo III. Prematüre retinopatisi olgularında klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

	PR saptananlar (n=278)	PR gelişmeyenler (n=280)	P
Gebelik yaşı (hafta)*	29.2±2.1	30.9±2.2	<0.001
Doğum ağırlığı (gr)*	1300+340	1610+432	<0.001
Cinsiyet (Erkek/Kız)	159/119	162/118	0.87
Doğum şekli (Normal/Sezaryen)	111/167	105/175	0.55
Çoğul gebelik	87	93	0.62
Yatış süresi (gün)*	42±21.7	25.8±17.1	<0.001
Taburculuk sırasında ağırlık (gram)*	2113.7±336	2127.2±355	0.64

* Ortalama ± standart sapma.

Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı için regresyon analizi p < 0.001.

Tablo IV. Prematüre retinopatisi olgularında neonatal sorunlar ve morbiditelerin karşılaştırılması.

	PR saptananlar (n=278)	PR gelişmeyenler (n=280)	P
Respiratuar distres sendromu	168	97	<0.001
Surfaktan gereksinimi	121	56	<0.001
Mekanik ventilasyon gereksinimi	138	68	<0.001
CPAP gereksinimi	181	96	<0.001
Patent duktus arteriyozus	58	23	<0.001
Nekrotizan enterokolit	23	3	<0.001
İntraventriküler kanama	55	10	<0.001
Ağır intraventriküler kanama	16	4	0.006
Kültür pozitif sepsis	25	16	0.14
Gram negatif sepsis	8	5	0.39
Apne	79	42	<0.001

İntraventriküler kanama logistik regresyon analizi p=0.005 OR=6.6 (%95 Güven aralığı 3.3-13.3).

Tablo V. Lazer tedavisi uygulanan prematüre retinopatisi olgularında klinik risk faktörlerinin karşılaştırılması.

	Lazer uygulananlar (n= 75)	Lazer uygulanmayanlar (n=483)	P
Gebelik yaşı (hafta)*	28.4±2.1	30.3±2.2	<0.001
Doğum ağırlığı (gr)*	1185±262	1497±422	<0.001
Cinsiyet (Erkek/Kız)	42/33	279/204	0.80
Doğum şekli (Normal/Sezaryen)	30/45	186/297	0.80
Çoğul gebelik n (%)	25	155	0.89
Yatış süresi (gün)*	52.2±23.8	31±19.2	<0.001
Taburculuk sırasında ağırlık (gr)*	2178±368	2111±341	0.11

* Ortalama ± standart sapma.

Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı lineer regresyon analizinde p < 0.001.

Tablo VI. Lazer tedavisi uygulanan prematüre retinopatisi olgularında neonatal sorunlar ve morbiditelerin değerlendirilmesi.

	Lazer uygulananlar (n= 75)	Lazer uygulanmayanlar (n=483)	P
Respiratuar distres sendromu	60	205	<0.001
Surfaktan gereksinimi	52	125	<0.001
Mekanik ventilasyon gereksinimi	53	153	<0.001
CPAP gereksinimi	60	217	<0.001
Patent duktus arteriyozus	26	55	<0.001
Nekrotizan enterokolit	13	13	<0.001
İntraventricüler kanama	29	36	<0.001
Ağır intraventricüler kanama	6	14	0.02
Kültür pozitif sepsis	13	28	0.001
Gram negatif sepsis	6	7	0.004
Apne	33	88	<0.001

İntraventricüler kanama için logistik regresyon analizinde p=0.003, OR=7.8 (%95 Güven aralığı 4.4-13.9).

oluşturulmamıştır. Bazı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde İngiltere veya Amerika PR tarama kriterleri kullanılırken, bazılarında rutin olarak 37. gebelik haftasının altında doğan tüm bebekler PR taramasına yönlendirilmektedir. Gebeliğin 35. haftasından önce doğan ve risk faktörü taşıyan bebeklerin taramaya yönlendirilmesi tedavi ihtiyacı olan bebeklerin belirlenebilmesi için yeterli görülmektedir.

PR sıklığı, yurt dışında yapılan çalışmalarda %27.4 ile %65.8 arasında olup, bu oran tarama protokolüne dahil edilen hastaların doğum ağırlığı ve haftasına göre değişebilmektedir.^{6,8} Palmer ve arkadaşları⁶ 1251 gr'nın altında 4099

prematüre bebekte PR oranını %65 olarak bulmuştur. Aynı çalışmada PR görülme oranı 750 gr'nın altındaki bebeklerde %90, 750-999 gr arasındaki bebeklerde %78, 1000-1250 gr arasındaki bebeklerde %47 iken 1500 gr'nın üstündeki bebeklerde bu oranın %10'a düştüğü bildirilmiştir. Akman ve arkadaşları¹⁷ 24 ile 37 gebelik hafta arasında olan 801 bebeğin PR insidansını % 33.6 olarak bulmuşlardır. ETROP grubunun, 1251 gr'nın altındaki 6998 bebek ile yaptığı çalışmada, PR görülme oranı, 27 hafta ve altında doğan bebeklerde %89, 28-31 haftalık bebeklerde %51.7, 32 hafta ve üstünde doğan bebeklerde ise %14.2 olarak

bildirilmiştir.⁸

Çalışmamızda klinik protokolü gereği 34. gebelik haftası ve altında doğan bebekler çalışma protokolünü oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan 558 bebekten 278'inde (% 49.8) PR geliştiği, 75'inde (%13.4) ise lazer tedavisi gereken tip 1 eşik öncesi hastalık, eşik hastalık geliştiği saptanmıştır. Kavuncuoğlu ve arkadaşları¹⁸ 1379 hastada PR gelişimi oranını %23 olarak bildirmişlerdir. Ziylan ve arkadaşları¹⁹ 240 bebekten %19'unda PR, %2.5'inde ise tedavi gerektiren hastalık geliştiğini bildirmişlerdir. Mutlu ve arkadaşları²⁰ gebelik yaşı 34 haftanın altında olan 318 bebeğin %37.1'inde PR geliştiğini, PR gelişen bebeklerden %16.1'inin tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Ergenekon ve arkadaşları²¹ riskli grupta cerrahi gerektiren PR sıklığını 59.3 olarak vermişlerdir. Çalışmamızdaki PR insidansı yurt dışındaki insidans ile uyumlu olarak bulunmuştur. Ancak dosyasına ulaşılabilen hasta sayısının az oluşu nedeni ile PR sıklığı, ünitemizin gerçek PR sıklığını yansıtmayabileceği kanısındayız.

Çalışmamızdaki bebeklerin gebelik haftalarına göre dağılımları incelendiğinde ise 28. gebelik haftasının altında doğan bebeklerin %72.9'unda PR geliştiği, %33.9'unun tedavi edildiği saptandı. 28-32 gebelik haftası arasında doğan bebeklerin ise %58.6'sında PR geliştiği, %28.9'unda tedavi gerektiği, 32 hafta ve üzeri gebelik haftaları arasında doğan bebeklerin ise %24.2'sinde PR geliştiği, %2.2'sininin tedavi edilmesi gerektiği görülmüştür.

Akman ve arkadaşları,¹⁷ 801 prematüre bebekte yaptıkları PR muayeneleri sonucunda 32. gebelik haftasının altında doğan bebeklerin %50.9'unda PR saptadıklarını, %11.8'ini tedavi ettiklerini, 32-34 gebelik haftaları arasındaysa hastaların %25'inde PR geliştiğini, %3.1'inde tedavi gerektiğini, 34. gebelik haftasından sonra doğan bebeklerin %9.1'inde PR geliştiğini ve hiçbir bebekte tedavi gereksinimi olmadığını bildirmişlerdir. Mutlu ve arkadaşları²⁰ 28. gebelik haftasının altında doğan bebeklerde PR insidansını %78.8, 29-32 gebelik haftaları arasında doğanlarda %49.1, 32-34 gebelik haftaları arasında doğanlarda ise %37.1 bulmuşlardır. Fortes-Filho ve arkadaşları²² 28. gebelik haftasının altında doğan bebeklerde %43, 28-32. gebelik haftaları arasında doğanlarda %23.3, 32. gebelik haftasından sonra doğan bebeklerde %11.8 oranında PR gelişimi

bildirmişlerdir (22). CRYO-ROP çalışmasında⁶ 27 gebelik haftasının altında doğan bebeklerde PR insidansı %83, ETROP çalışmasında^{7,8} %89 olarak bulunurken; bizim çalışmamızda bu oran % 74.3 olarak saptanmıştır.

Doğum ağırlığı 750 gr'ın altında olup, kliniğimizde PR tarama muayenesi yapılan bebeklerin %88.9'unda PR geliştiği, tedavi gerektiren hastalık oranının ise %37.5 olduğu; 1750-2000 gr arasında doğan bebeklerde %28.6'sında PR gelişimi tespit edilirken tedavi gerektiren hastalık gelişimi tespit edilmemiştir. 2000 gr'ın üzerinde doğan bebeklerin %13.9'unda PR gelişimi tespit edilirken tedavi gerektiren hastalık gelişimi tespit edilmemiştir. Kavuncuoğlu ve arkadaşları¹⁸ ise 1379 hastada yaptıkları PR taraması sonucunda 1000 gr'ın altında doğan bebeklerde %50, 1000-1500 gr arasında doğan bebeklerde %25, 1500-2499 gram arasında doğan bebeklerde %10 oranında PR gelişimi bildirmişlerdir.

CRYO-ROP çalışmasında 1251 gr'ın altında doğan 409 bebeğin %65.8'inde PR gelişimi bildirilmiştir.⁶ ETROP çalışmasında <1251 gr doğan 6998 bebekte herhangi bir evrede PR gelişimi oranını % 68 bulmuşlardır.⁸ Bizim çalışmamızda 1251 gr'ın altında doğan 199 hastanın 133'ünde (%66.8) herhangi bir evrede PR gelişimi tespit edilmiştir.

Prematüre retinopatisi gelişiminden sorumlu tutulan olası risk faktörleri ile ilgili çok sayıda çalışmada pek çok maternal, perinatal ve postnatal faktör PR'daki rolü açısından irdelenmiş ve farklı çalışmalarda farklı faktörler PR ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur.²³⁻²⁵ Bununla birlikte risk faktörlerinin birçoğu eş zamanlı olarak aynı bebekte bulunabildiği için hangisinin diğerlerinden bağımsız olarak retinopatiye neden olduğu anlaşılamamaktadır. Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmalardan birinde doğum ağırlığı 1500 gr ve altında olan 402 bebek üzerinde olası 38 risk faktörü araştırılmış ve çok değişkenli analizde 10 faktör bağımsız olarak PR ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörlerden, düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, yedi günden uzun süreli ventilasyon, yüksek hacimde kan transfüzyonu ve surfaktan tedavisi PR insidansında artışla, nekrotizan enterokolit, maternal preeklampsi, antenatal betametazon tedavisi, vitamin E ve fototerapi PR insidansında azalma ile ilişkili bulunmuştur.²⁶ PR ile ilişkili

risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmaların vardığı ortak nokta PR'nin hasta ve küçük bebeklerin hastalığı olduğudur. Bizim çalışmamızda da düşük doğum ağırlığı ve haftası PR gelişimi ve tedavi gerektiren hastalık açısından lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça PR ve tedavi gerektiren hastalık gelişimi anlamlı olarak artmış bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların cinsiyetlerinin, çoğul gebeliğin, gebelik yaşının, doğum ağırlığının, yatış süresinin, taburcu ağırlığının, oksijen tedavisi ve süresinin, mekanik ventilasyom gereksinimi, RDS gelişiminin, surfaktan kullanımının, kültürde kanıtlanmış sepsis, apne ve patent duktus arteriyozusun PR gelişimine ve tedavi gerektiren eşik veya yüksek riskli eşik öncesi hastalığa ilerlemesine etkileri olup olmadığı araştırıldı. Bu faktörlerin çoğu genel durumu kötü olan bebeklerde bulunuyordu. Örneğin gebelik yaşı düştükçe bebeklerin doğum ağırlıkları da düşüyor, respiratuar distres sendromu ve/veya patent duktus arteriyozus gelişimi artarken, oksijen tedavisi süreleri uzuyor, surfaktan verilen bebek sayısı da artıyordu. Holmström ve arkadaşları²⁷ 316 bebeğin neonatal risk faktörlerini lojistik regresyon analiziyle değerlendirmiş; gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve bronkopulmoner displazinin PR gelişimi için risk faktörleri olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda doğum şekli ve çoğul gebelik, PR gelişimi açısından anlamlı bulunmamıştır.

Prematüre retinopatisinin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Neredeyse tüm çalışmalarda hastalık gelişiminde en önemli risk faktörleri düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik yaşı ve oksijen tedavisi olarak bulunmuştur.^{26,28-31} Son yıllarda ülkemizden yapılan bir çalışmada, Küçükevcilioğlu ve arkadaşları³² 640 bebeği değerlendirdikleri çalışmada; ROP sıklığını % 37.5 olarak bulmuşlar ve düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik yaşı, sepsis, oksijen tedavisi ve RDS'nin ROP gelişmesi üzerinde etkili faktörler olduğunu bildirmişlerdir.

Gelişmiş ülkelerde PR gelişen bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 737-763 gr, gebelik yaşları 25.3-25.6 haftalar arasında değişmekteydi. Gelişmekte olan ülkelerde ise doğum ağırlıkları 903-1527 gr, gebelik yaşları 26.3-33.5 hafta arasında değişmekteydi. Ülkemiz 2009 yılı

Birleşmiş Milletler İnsan Gelişim Raporu'nda 79. sırada, gelişmekte olan ülkeler arasında yer almaktadır.³³ Bizim çalışmamızda PR gelişen bebeklerin gebelik haftalarının ortalaması 29.2±2.1 hafta, doğum ağırlıkları ortalaması 1300±340 gr bulunmuştur. Gilbert ve arkadaşları³⁴ sekiz orta gelişmiş, iki az gelişmiş ülkeden şiddetli PR (eşik hastalık/evre 4 veya/evre 5) geliştiği bildirilen toplam 1091 bebekten 142'sinin (%13) İngiltere ve Amerika tarama kriterlerinin dışında kaldığını bildirmiştir. Ülkemiz gibi orta gelişim düzeyine ve bebek ölüm hızına sahip Latin Amerika'da bazı oftalmologlar tarama kriterlerinin yetersizliği nedeniyle 2000 gr'ın ve 37. gebelik haftasının altında doğan tüm bebekleri PR gelişimi açısından taramaya başlamışlardır.

Başmak ve arkadaşları³⁵ 2500 gr ve/veya 35. gebelik haftası altında doğan tüm bebeklerin PR gelişimi açısından taranmasını önermiştir. Akman ve arkadaşları¹⁷ ise 34. gebelik haftasının altında doğup, klinik tablosu bozuk olan tüm bebeklerin taranmasını önermişlerdir.

Ülkemizde annelerin büyük bir kısmının son adet tarihlerini bilmemeleri veya konsepsiyondan iki hafta sonra meydana gelen implantasyon kanamasını adet kanamasıyla karıştırmaları ve sıklıkla erken gebelik döneminde rutin takiplere başlamadıkları için erken gebelik döneminde yapılan ultrasonografilerinin bulunmaması nedeniyle bebeklerin gebelik haftaları yanlış hesaplanabilmektedir. PR muayeneleri sırasında da bazı bebeklerin retina damar gelişimi ile belirtilen gebelik yaşının bağdaşmadığı görülebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızdaki bebeklerin bazılarının gebelik haftası yanlış hesaplanmış olabilir. Çalışmadaki risk faktörü değerlendirmesi tamamen yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden gelen epikrizlere dayanılarak yapılmıştır. Bazı bebeklerin epikrizlerine dosyaların arşivde bulunamaması nedeni ile ulaşılamamıştır.

Sonuç olarak, ülkemizde bebek körlüklerini engellemek için etkili bir tarama programı şarttır. Risk altındaki bebekleri daha iyi belirleyebilmek için daha fazla hastanın alındığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çok küçük gebelik haftasında ve düşük doğum ağırlığında doğmuş, aylarca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalmış, hayata bin bir güçlükte tutunmuş bebeklerin hayatlarının geri kalanını görme engelli olarak geçirmeleri engellenmelidir.

Ülkemiz şartlarında daha büyük ve gelişmiş bebeklerde de PR tespit edilebileceği akıldan tutularak, tüm çalışmalarda bildirilen oksijen tedavisi gibi ortak risk faktörlerinin varlığında daha da dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1467-1475.
2. Bányász I, Bokodi G, Vannay A, et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2 in retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res* 2006; 31: 685-690.
3. Holmström G, van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1704-1708.
4. Walker M, Hull A. Preterm labor and birth. In: Avery GB, Toews HW, Ballard RA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* (7th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 144-153.
5. Thebaud B, Lacaze-Masmonteil T, Watterberg K. Postnatal glucocorticoids in very preterm infants: "the good, the bad and the ugly." *Pediatrics* 2001; 107: 413-415.
6. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628-1640.
7. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial: revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684-1696.
8. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116: 15-23.
9. Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003; 111: 339-345.
10. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Mackinnon H, Davey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 933-935.
11. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmstrom G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1122-1126.
12. Sarıcı SU, Mutlu FM, Altınsoy HI. Prematüre retinopatisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 51-61.
13. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990; 86: 405-412.
14. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats D. Childhood blindness. *J AAPOS* 1999; 3: 26-32.
15. Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 716-722.
16. Allen MB, Donohue PK, Dusman AE. The limit of viability-neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1993; 329: 1597-1601.
17. Akman I, Demirel U, Yenice O, Ilerisoy H, Kazokoğlu H, Ozek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20: 931-937.
18. Kavuncuoğlu S, Arar S, Yeşinel S ve ark. Riskli prematürelde 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji 8. Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri Kongre Kitabı, 2005: 321.
19. Zıylan Ş, Serin DT, Çamurlu SE, İçağasıoğlu A. 1500 gramın üstünde doğan prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişim sıklığı ve risk faktörleri ile ilişkisi. *MN Oftalmoloji* 2002; 9: 173-175.
20. Mutlu FM, Altınsoy HI, Mumcuoğlu T, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45: 291-298.
21. Ergenekon E, Turan O, Ozdek S ve ark. Türkiye'de prematüre retinopatisi sıklığının durumu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010; 53: 4-9.
22. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, dos Santos PG, da Costa MC, Procianny RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 893-900.
23. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 169-178.
24. Niwald A, Piotrowski A, Grajek M. Analysis of some of the possible neonatal risk factors of development of retinopathy of prematurity. *Klin Oczna* 2008; 110: 31-34.
25. Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, Baş AY, Demirel N, Türkbay D. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012; 55: 125-131.
26. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214: 131-135.
27. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity -- a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 204-207.
28. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET ve ark. Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler. *T Klin J Pediatr* 2003; 12: 1-8.
29. Garner A. The pathology of retinopathy of prematurity. In: Silverman WA, Flynn JT (eds). *Retinopathy of Prematurity*. Boston: Blackwell, 1985: 19-52.

30. Bolton DP, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasias. *Lancet* 1974; 1: 445-448.
31. Chan-Ling T, Tout S, Hollander H, Stone J. Vascular changes and their mechanisms in the feline model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2128-2147.
32. Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı US, et al. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. *Turk J Pediatr* 2013; 55: 467-474.
33. Rodriguez FR. Statistical annex. In: Clark H (ed). *Human Development Report 2009. Overcoming Barriers: Human Mobility and Development*. New York: Palgrave MacMillan, 2009: 142-202.
34. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. 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: 518-525.
35. Başmak H, Niyaz L, Şahin A, Erol N, Gürsoy H. Retinopathy of prematurity in developing countries: screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20: 752-755.