

# Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Bebeklerde Retinol Metabolizması Değişkenlerinin Prematüre Retinopatisi ile İlişkisi

## The Relationship of Retinol Metabolism Variables with Retinopathy of Prematurity in Preterm Babies with Very Low Birth Weight

Kadir Şerafettin Tekgündüz<sup>1</sup>, Dilara Dilek<sup>2</sup>, Mustafa Kara<sup>3</sup>, Mustafa Yıldırım<sup>4</sup>,  
Sibel Ejder Tekgündüz<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Erzurum.

<sup>2</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum.

<sup>3</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Erzurum.

<sup>4</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum.

<sup>5</sup> Sağlık Bakanlığı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Erzurum.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kadir Şerafettin Tekgündüz

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

T: +90 442 344 76 96

E-mail : k.tekgunduz@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 13.04.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 09.09.2021

Orcid :

Kadir Şerafettin Tekgündüz <https://orcid.org/0000-0001-6375-5644>

Dilara Dilek <https://orcid.org/0000-0001-6375-5644>

Mustafa Kara <https://orcid.org/0000-0001-6568-1538>

Mustafa Yıldırım <https://orcid.org/0000-0002-2706-3592>

Sibel Ejder Tekgündüz <https://orcid.org/0000-0002-0992-1944>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):654-660 ) DOI: 10.31832/smj.915100

### Öz

Amaç	Retinol fetusta birçok organın gelişimi için gereklidir. Bu nedenle retinol eksikliği teratojenik etkilere neden olabilir. Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde retinol, retinol bağlayıcı protein (RBP) ve plasental retinol transfer hızı düzeyleri ile prematüre retinopatisi (ROP) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntemler	Çalışma Ocak-Aralık 2020 tarihleri arasında prospektif kohort olarak yürütüldü. Çalışmaya $\leq 30$ hafta ve $\leq 1500$ gr doğan bebekler dahil edildi. Major anomalileri olan anne ve bebekler dahil edilmedi. Retinol ve RBP seviyeleri umbilikal kord ve anne kanında çalışıldı. Plasental retinol transfer oranını hesaplandı. Retinol, RBP ve plasental transfer oranının karşılaştırması herhangi bir evre ROP (+) ve ROP (-) grupları arasında yapıldı. ROP tedavisi gerektiren hastalarda retinol, RBP durumu ve plasenta transfer oranının etkileri araştırıldı.
Bulgular	Toplam 30 hastanın ROP incelemeleri tamamlandı. ROP olan ve olmayanların umbilikal kord ve maternal retinol seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, plasental retinol transfer hızı ROP (+) grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Plasental retinol transfer hızı ile ROP evresi arasında negatif korelasyon vardı. ROP olanların alt grup analizinde, tedaviye ihtiyaç duyanların plasental retinol transfer oranının ROP olmayanlara göre daha düşük olduğu bulundu.
Sonuç	Plasental retinol transfer hızı, prematüre bebeklerde tedavi gerektiren ROP için bir prediktif faktör olarak kullanılabilir. Ancak daha geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
Anahtar Kelimeler	preterm bebek; prematüre retinopatisi; retinol

### Abstract

Objective	Retinol is essential for the development of many organs in the fetus. Therefore, retinol deficiency can cause teratogenic effects. We aimed to investigate the relationship between retinol, retinol binding protein (RBP) and placental retinol transfer rate levels and retinopathy of prematurity (ROP) in very low birth weight infants.
Materials and Methods	The study was conducted as a prospective cohort from January to December 2020. Preterm infants who born at $\leq 30$ weeks and $\leq 1500$ gr were included in the study. Mothers and infants with major anomalies were not included. Retinol and RBP levels were measured from umbilical cord blood and mothers. The placental retinol transfer rate was calculated. The comparison of retinol, RBP and placental transfer rate was made between any stage ROP (+) and ROP (-) groups. The effects of retinol, RBP status and placental transfer rate in patients requiring ROP treatment were investigated.
Results	The ROP examinations of a total of 30 patients have been completed. No statistically significant difference was noted between the umbilical cord and maternal retinol levels of those with or without the development of ROP. In contrast, placental retinol transfer rate was significantly lower in ROP (+) group. There was a negative correlation between placental retinol transfer rate and ROP stage. In the subgroup analysis of those with ROP, the placental retinol transfer rate of those who needed treatment was lower than those without ROP.
Conclusion	Placental retinol transfer rate can be used as a predictive factor for ROP requiring treatment in preterm infants. However, studies with larger participation are needed.
Keywords	preterm infants; retinopathy of prematurity; retinol

## GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP) gelişmekte olan retinanın vazoproliferatif bir hastalığıdır. Başlıca risk faktörleri olarak prematürite, düşük doğum ağırlığı, postnatal oksijen tedavisi süresi sayılabilir.<sup>1,2</sup> Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı düşükçe tedavi gerektiren ROP görülme sıklığı artmaktadır.<sup>1</sup> Antenatal oksidan maruziyetinin de ROP gelişimi üzerine etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Bu durum aslında antenatal dönemden itibaren retina gelişimi üzerine etkili faktörlerin rolü olduğunu göstermektedir. Ancak halihazırda hangi bebekte tedavi gerektiren ROP gelişeceğini doğum sırasında öngörmek mümkün değildir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi doğum ağırlığı  $\leq 1500$  g ve/veya gestasyon haftası  $\leq 30$  hf olan bebeklerde ve 30 hafta üzerinde 1500-2000 g doğup kardiyopulmoner destek ihtiyacı olmuş pretermelerde ROP açısından takip yapılmasını önermektedir.<sup>4</sup>

Retinol (vitamin A) fetus için esansiyel bir vitamindir ve anne tek retinol kaynağıdır. Embriyonik retinol eksikliğinin konjenital anoftalmi ve mikroftalmiyi içeren multiorgan anomalilerine neden olabildiği bilinmektedir.<sup>5,6</sup> Bunun yanında antenatal retinol fazlalığının da teratojenik etkileri vardır.<sup>7</sup> Dolayısıyla fetusa retinol sunumunun dengelenmesinde plasental homeostazın önemli rolü bulunmaktadır.<sup>8-9</sup>

Biz çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerde umbilikal kord, anne retinol, retinol bağlayıcı protein (RBP) seviyeleri ve plasental retinol geçiş hızı ile ROP arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma, Ocak - Aralık 2020 tarihleri arasında prospektif kohort olarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yürütüldü. Çalışma için hasta alımı Ekim 2020 tarihinde tamamlandı, ROP muayene takipleri devam etti. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay no: 2020-7/29). Tüm hastaların ailelerine "Bilgilendirilmiş Onam

Formu" verildi ve yazılı onamları alındı. Çalışmada Helsinki Bildirgesi kurallarına uyuldu.

## Çalışma planı

Hastanemizde doğan  $\leq 30$  hafta ve  $\leq 1500$  gr prematüre bebekler ve anneleri çalışmaya dahil edildi. Anne veya bebekte doğuştan metabolik hastalık, konjenital major anomali olması, annede kronik karaciğer, böbrek ve gastrointestinal sistem hastalığı olması, çalışma dışı bırakılma kriterleri idi. Aileden onam alınıp serum örnekleri toplanmış olanlardan ROP muayenesi tamamlanmadan exitus olan bebekler çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan bebeklerin demografik verileri, anne yaşı, annenin gebeliğinin primipar olup olmadığı, preeklampsi/eklampsi, gestasyonel diyabet ve antenatal steroid yapıma durumu kaydedildi. Gebelikte vitamin kullanma durumu ve süresi sorgulandı.

İlk ROP muayenesi Türk Neonatoloji ve Türk Oftalmoloji derneklerinin hazırladığı rehber doğrultusunda yapıldı.<sup>10</sup> Gestasyon yaşı 28 haftanın altında doğmuş bebeklerde postmenstruel 31. haftada, 25 hafta altında doğanlarda postnatal 6. haftada, 28 hafta üzerinde doğanlarda ise postnatal 4. haftada ROP muayene tarama programı başlatılıp göz hekiminin uygun gördüğü aralıklarla takip devam etti. Tedavilere rehber doğrultusunda karar verildi.<sup>10</sup> Endikasyona göre lazer ablasyon veya vasküler endotelial büyüme faktör blokajı (anti-VEGF) yapıldı.

## Örneklerin alınması ve çalışması

Çalışmaya alınan tüm bebekler için doğumda umbilikal korddan deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak, doğumdan hemen sonra annelerinden antekübital bölgeden yaklaşık 6 ml venöz kan biyokimya tüpüne alındı ve pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra 4500 RPM'de, 10 dakika satrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri  $-80^\circ$  derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözümleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek

oturumda Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Serum örneklerinde retinol düzeyi Bioassay Technology Laboratory (E1548Hu Jiaying, Zhejiang, China ) ELİSA kitleri ve RBP düzeyi Elabscience ( E-EL-H1581 Texas USA) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole uygun olarak Dynex otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) analiz edildi. Retinol için kitin ölçüm aralığı 2ng/ml- 800 ng/ml, RBP için kitin ölçüm aralığı 0,07 – 100 ng/mL idi. Plasental retinol geçiş hızı annedeki retinolün yüzde kaçının umbilikal korda geçebildiğini göstermesi için umbilikal kord retinol/maternal retinol x 100 formülü ile hesaplandı.<sup>11</sup>

#### İstatistiksel Analiz

İstatistik analiz SPSS 23 programı (SPSS, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin dağılım sıklığı (sayı ve yüzde), sayısal verilerin özellikleri (median, minimum, maksimum) için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Normallik dağılımını analiz etmek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorow-Smirnov testleri kullanıldı. Çalışma grubunda değerlerin non-parametrik dağıldığı belirlendi. Süreklilik gösteren verilerin etkisinin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U ve Kruskall Wallis testleri kullanıldı. ROP olmayan, ROP (+) tedavi yok ve ROP (+) tedavi var gruplarının süreklilik gösteren verilerinin karşılaştırılmasında Kruskall Wallis testi kullanıldı. Post-hoc analiz için ikili grupların karşılaştırması Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Spierman's korelasyon testi ile süreklilik gösteren değişkenlerin korelasyonunun olup olmadığı analiz edildi. P değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

#### BULGULAR

Hasta alımı periyodunda ≤ 30 hafta ve ≤ 1500 gr toplam 67 bebek doğdu, çalışma kriterlerini karşılayan ve aile onamı alınabilen 41 preterm çalışmaya dahil edildi. Ancak bu be-

beklerden 30 tanesinin ROP muayenesi tamamlanabildi.

Toplam 30 bebekten 17 'si (%56,6) erkek, 13'ü (%43,4) kız idi. Bebeklerin doğum haftası ortanca 29 (25-30) hafta, doğum ağırlığı ortanca 1080 gr (570-1490), anne yaşı ortanca 27,5 (17-41) idi. Gebeliklerin 7'si (%23,3) primipar, 23'ü (%67,7) multipar idi. Annelerden 3'ü (%10) gebelik süresince 30-90 gün arasında vitamin kullanmıştı. Ek A vitamin alan anne yoktu. Annelerin 8'inde (%26,6) preeklampsi vardı. Hiçbir annede diabetes mellitus yoktu. Antenatal steroid 22 (%73,3) anneye uygulanmıştı.

Tüm hastaların umbilikal kord retinol ve RBP düzeyleri sırasıyla ortanca 199,8 ng/ml (147,5-663,8), 7,96 ng/ml (0,71-37,83); annelerin retinol ve RBP düzeyleri sırasıyla ortanca 170,7 ng/ml (123,3-496,1), 0,87 ng/ml (0,16-24,87) idi. Hastaların umbilikal kord retinol anne retinol düzeylerinden; umbilikal kord RBP anne RBP düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0,001, p<0,001). Bununla birlikte anne retinol ile umbilikal kord retinol düzeyleri arasında pozitif korelasyon (r:0,45, p:0,013) var iken, anne RBP ile umbilikal kord RBP düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (r:0,06, p:0,973) Plasental retinol geçiş hızı ortanca %120 (62-189) idi. Antenatal steroid uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında umbilikal kord ve anne retinol, RBP düzeyleri ve plasental retinol geçiş hızı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:0,362, p:0,980, p:0,271, p:0,941, p:0,683). Hastaların demografik verileri, anne yaşı, primipar olma, preeklampsi, vitamin kullanımı ile umbilikal kord ve anne retinol, RBP, plasental retinol transfer hızı arasında ilişki saptanmadı.

Bebeklerin 13'ünde (%43,4) herhangi bir evre ROP saptanırken 17 (%56,6) hastada ROP yoktu. ROP olan hastaların 7'si (%23,3) evre 1, 4'ü (%13,3) evre 2 ve 2'si (%6,6) evre 3 idi. Tablo 1'de ROP olan ve olmayan iki grubun karşılaştırmalı olarak hasta özellikleri, retinol-RBP ve plasental retinol geçiş hızı düzeyleri verilmiştir. ROP olan ve olmayanlar arasında retinol ve RBP düzeyleri açısından anlamlı

fark yoktu. ROP saptanan hastaların plasental retinol geçiş hızı ortanca %111,5 (62-170), saptanmayanların ortanca %132 (83-189) idi. ROP olan grupta plasental retinol geçiş hızı ve doğum haftası istatistiksel olarak daha düşük idi (p:0,034, p:0,002). Doğum haftası ile plasental retinol geçiş hızı arasında korelasyon olmamasına rağmen (r:0,18, p:0,352), plasental retinol geçiş hızı ile ROP evresi arasında

da negatif korelasyon mevcuttu (r: -0,43, p:0,024).

ROP saptanan hastalardan 4'ünün (%13,3) tedavi ihtiyacı oldu. Zon 2'de evre 3 ROP saptanan 2 hastaya lazer ablasyon, zon 1'de evre 2 ROP ve plus hastalık saptanan 2 hastaya da anti\_VEGF uygulandı. Tablo 2'de ROP hastalarının alt grup analizinde umbilikal kord-anne retinol, RBP ve

Tablo 1. ROP durumuna göre hastaların retinol-RBP, transplasental retinol geçiş hızı ve özelliklerinin karşılaştırılması

	ROP (-)	ROP (+)	P*
Kord retinol (ng/ml)	223 (176-663)	191 (147-332)	0,162
Anne retinol (ng/ml)	157 (123-496)	173 (124-301)	0,594
Kord RBP** (ng/ml)	7,96 (1,53-37,8)	7,3 (0,71-13,8)	0,760
Anne RBP** (ng/ml)	0,65 (0,21-3,44)	0,92 (0,16-4,21)	0,321
Plasental retinol geçiş hızı (%)	132 (83-189)	111,5 (62-170)	0,034
Doğum haftası (hafta)	29 (27-30)	28 (25-30)	0,002
Doğum ağırlığı (gram)	1155 (760-1490)	1060 (570-1300)	0,182
Anne yaşı (yıl)	27 (17-41)	26,5 (18-41)	0,660
Erkek/kız cinsiyet (n)	11/7	6/6	0,414
Primipar/multipar (n)	3/15	4/8	0,262
Preeklampsi var/yok (n)	6/12	2/10	0,278
Antenatal steroid var/yok (n)	14/4	8/4	0,391

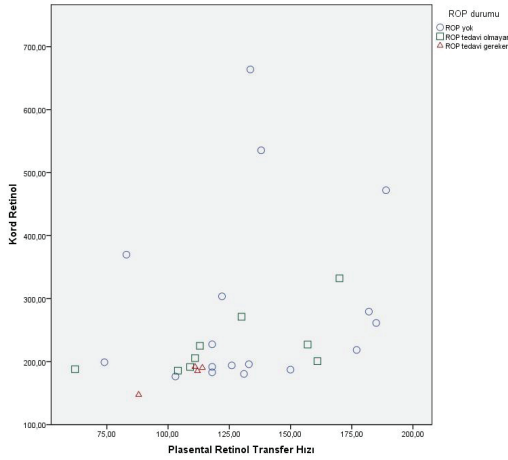
\* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ortanca (min.-max.) değerler verilmiştir. P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir  
\*\* RBP: Retinol bağlayıcı protein

Tablo 2. ROP tedavi durumuna göre retinol, RBP\*\*\* ve plasental retinol geçiş hızının karşılaştırılması

	ROP (-)	ROP (+) tedavi yok	ROP (+) tedavi var	P*	P**
Kord retinol (ng/ml)	223 (176-663)	203 (185-332)	187 (147-191)	0,098	(1vs2)0,522
					(1vs3)0,064
					(2vs3)0,073
Anne retinol (ng/ml)	157 (123-496)	181 (124-301)	167 (164-171)	0,735	(1vs2)0,689
					(1vs3)0,681
					(2vs3)0,212
Kord RBP*** (ng/ml)	7,96 (1,53-37,8)	7,3 (3,36-13,8)	4,57 (0,71,53)	0,409	(1vs2)0,880
					(1vs3)0,383
					(2vs3)0,362
Anne RBP*** (ng/ml)	0,65 (0,21-3,44)	0,92 (0,45-4,21)	0,79 (0,16-3,44)	0,623	(1vs2)0,214
					(1vs3)0,964
					(2vs3)0,678
Plasental retinol geçiş hızı (%)	132 (83-189)	112 (62-170)	111 (88-114)	0,040	(1vs2)0,230
					(1vs3)0,016
					(2vs3)0,684

\* Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Ortanca (min.-max.) değerler verilmiştir. P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.  
\*\* Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır.  
\*\*\* RBP: Retinol bağlayıcı protein

plasental retinol geçiş hızının ROP olmayanlarla karşılaştırılması verilmiştir. Tedavi ihtiyacı olan ROP hastalarının umbilikal kord ve anne retinol, RBP düzeyi ROP olmayanlardan farklı değilken, plasental retinol geçiş hızı ROP saptanmayanlardan anlamlı biçimde daha düşüktü ( $p<0,016$ ) (Şekil 1). Doğum haftası da tedavi gereksinimi olanlarda ROP olmayanlara göre anlamlı şekilde düşüktü ( $p<0,001$ ).



Şekil 1. ROP durumuna göre hastaların umbilikal kord retinol ve transplasental retinol geçiş hızı dağılımı.

## TARTIŞMA

Retinolün plasental geçişi oldukça kompleks bir süreç olup henüz anlaşılammış yönleri vardır.<sup>8,9</sup> Retinolün hem fazlalığının hem de eksikliğinin teratojenik etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle fetusa retinol sağlanmasında plasental homeostazın anahtar rolü bulunmaktadır.<sup>7,9</sup> Anne retinolu RBP'ye bağlanarak kan-plasenta bariyerine geldikten sonra serbest retinol şeklinde plasentaya geçer.<sup>9,12</sup> Burada fetusun retinol ihtiyacına göre ya plasental RBP ile dolaşıma salınır ya da retinoidlere dönüşerek plasentada depolanır.<sup>9</sup> Annenin değişken retinol düzeylerine karşın fetusta daha stabil bir retinol sunumu olmaktadır.<sup>8</sup> Dolayısıyla ne anne ne de umbilikal kord retinol düzeyleri fetusun retinol yararlanımını göstermeye yetmez. Özellikle retinol düzeyinin görece olarak daha düşük olduğu bilinen pretermelerde anne retinolünün ne kadarının plasental RBP ile fetusa sunulabildiği önemlidir.<sup>9,13,14</sup> Bu nedenle çalışmamızda retinol ve RBP düzeylerinin yanında plasental

retinol transfer hızını da araştırdık. Çalışmamızda tedavi gerektiren ROP hastalarında umbilikal kord ve anne retinol düzeylerinin ROP saptanmayanlardan istatistiksel olarak farklı olmamasına rağmen, plasental retinol geçişinin anlamlı olarak düşük olması ve plasental retinol transfer hızıyla ROP evresi arasında negatif korelasyon bulunması, plasental retinol homeostazını bozan durumların fetusa retinol sağlanmasında ve ROP gelişiminde etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Retinol aynı zamanda bir antioksidandır. ROP gelişiminde oksidatif stresin rolünün olduğu bilinmektedir.<sup>3</sup> Retinolün VGEF ekspresyonunu azaltarak ROP gelişimini önleyebileceği de rapor edilmiştir.<sup>15</sup> Pretermelerde doğumda retinol düzeyinin zaten düşük olduğu bilindiğinden literatürde daha çok postnatal vitamin A replasmanının ROP üzerine etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur.<sup>16,17</sup> Ancak çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde umbilikal kord retinol düzeyi ile ROP ilişkisini inceleyen çalışmalar da vardır.<sup>3,18</sup> Özer ve arkadaşları<sup>18</sup> ROP gelişimi ile retinol düzeyi arasında ilişki olmadığını belirtmiş, ancak antenatal steroid, RBP düzeyi gibi retinol metabolizmasında rol alan etkenlerin kendi çalışmalarında değerlendirilmediğinden bahsetmişlerdir. Çalışmamızda umbilikal kord ve annenin hem retinol hem de RBP düzeylerinin ROP gelişimi üzerine etkisinin olmadığını saptadık. Bilebildiğimiz kadarıyla umbilikal kord ve anne RBP ile ROP ilişkisini inceleyen başka çalışma yoktur.

Antenatal steroidin umbilikal kord retinol düzeyi üzerine etkisine dair farklı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>19,20</sup> Inder ve arkadaşlarının<sup>19</sup> retinol ile solunum morbiditesi ilişkisini inceledikleri çalışmasında antenatal steroid uygulamasının umbilikal kord retinol düzeyini artırdığı rapor edilmiştir. Chen ve arkadaşları<sup>20</sup> <29 hafta ve/veya <1250 gr bebeklerde antenatal steroid uygulamasının doğumdan sonra ilk 48 saat içerisinde bakılan serum retinol düzeyi eksiklik (<20 µg/dl) sıklığını değiştirmediğini bildirmiştir. Çalışmamızda steroid uygulanma durumu ile retinol düzeyleri arasında ilişki yoktu. Bunun yanında steroid uygulanma

durumunun ROP sıklığını ve plasental retinol geçiş hızını da değiştirmedeği saptandı.

Doğum haftası ve ağırlığı azaldıkça ROP görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. 1 Çalışmamızda doğum haftası ile ROP görülme sıklığı arasında ilişki saptandı. Ancak doğum ağırlığının çalışma grubumuzda farklı olmadığını gördük. Zaten çok düşük doğum ağırlıklı ve <30 hafta bebeklerin çalışmaya dahil edilmesi doğum ağırlığının homojen dağılmasına neden olmuş olabilir.

#### **Çalışma kısıtlılıkları**

Hasta alım periyodunda ROP takibi yapılabilen hasta sayısının düşük olması dolayısıyla tedavi gereken hastaların sayısının düşüklüğüne neden olmuştur. Bu nedenle istatistik olarak daha güvenilir sonuçlar elde edilememiş olabilir. Retinol transfer hızı üzerine etkili olabilecek plasental fonksiyonların doppler ultrasonografi gibi yöntemlerle değerlendirilmemesi çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.

#### **SONUÇ**

Sonuç olarak preterm bebeklerde intrauterin dönemde ne anne ne de umbilikal kord retinol eksikliğinin tedavi gerektiren ROP ile ilişkisi yoktur. Ancak plasental retinol geçiş hızı ile tedavi gerektiren ROP arasında ilişkili saptanmıştır. Bu nedenle ciddi ROP gelişimini öngörmede plasental retinol geçiş hızına bakılmasının faydalı olabileceği kanaatindeyiz. Bu konuda daha geniş katılımlı ve plasental retinol homeostazını inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **Etik Kurul Onayı**

**Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay no: Tarih: 26.06.2020 2020-7/29).**

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

#### **Katkı Oranı Beyanı**

Dizayn: K.Ş.T. Medikal Uygulama: K.Ş.T., M.K., D.K., M.Y.  
Konsept: K.Ş.T, D.K. Veri Toplama veya İşleme: K.Ş.T, D.K.. Analiz veya Yorumlama: K.Ş.T. , S.E.T. Literatür Arama: K.Ş.T, D.K, S.E.T. Yazan: K.Ş.T

#### Kaynaklar

1. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T; TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* 2018; 102 (12):1711-1716. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311789.
2. Sun Y, Hellström A, Smith Lois EH. Retinopathy of prematurity. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, (eds). *Fanaroff and Martin's neonatal perinatal medicine- diseases of the fetus and newborn*. Philadelphia: Elsevier; 2015;p.1767-74.
3. Agrawal G, Dutta S, Prasad R, Dogra MR. Fetal oxidative stress, micronutrient deficiency and risk of retinopathy of prematurity: a nested case-control study. *Eur J Pediatr* 2021 80(5):1487-1496. doi: 10.1007/s00431-020-03896-x.
4. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013; 131: 189-95.
5. Morris-Kay GM, Ward SJ. Retinoids and mammalian development. *Int Rev Cytol* 1999; 188:73-131. doi:10.1016/s0074-7696(08)61566-1.
6. Zhang BY, Zhang T, Lin LM, Wang F, Xin RL, Gu X, et al. Correlation between birth defects and dietary nutrition status in a high incidence area of China. *Biomed Environ Sci* 2008; 21(1):37-44. doi: 10.1016/S0895-3988(08)60005
7. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW Jr, Lott IT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 3;313(14):837-41. doi: 10.1056/NEJM198510033131401.
8. Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MF, Lins da Silva S, Callou Cruz RSBL, Carvalho Dos Santos C, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients* 2019; 22;11(3):681. doi: 10.3390/nu11030681.
9. Marceau G, Gallot D, Lemery D, Sapin V. Metabolism of retinol during mammalian placental and embryonic development. *Vitam Horm* 2007; 75:97-115. doi: 10.1016/S0083-6729(06)75004-X.
10. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars* 2018; 25;53(Suppl 1):S151-S160. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01815.
11. Thoenes M, Haskett H, Furtado J, Thompson M, Van Ormer M, Hanson C, et al. Effect of Maternal Retinol Status at Time of Term Delivery on Retinol Placental Concentration, Intrauterine Transfer Rate, and Newborn Retinol Status. *Biomedicines* 2020; 8(9):321. doi:10.3390/biomedicines8090321.
12. Quadro L, Hamberger L, Gottesman ME, Colantuoni V, Ramakrishnan R, Blaner WS. Transplacental delivery of retinoid: the role of retinol-binding protein and lipoprotein retinyl ester. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(5):E844-51. doi: 10.1152/ajpendo.00556.2003.
13. Brandt RB, Mueller DG, Schroeder JR, Guyer KE, Kirkpatrick BV, Hutcher NE et al. Serum vitamin A in premature and term neonates. *J Pediatr* 1978; 92:101e4. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80086-9.
14. Mactier H. Vitamin A for preterm infants; where are we now? *Semin Fetal Neonatal Med* 2013 ;18(3):166-171. doi: 10.1016/j.siny.2013.01.004.
15. Pal S, Iruela-Arispe ML, Harvey VS, et al. Retinoic acid selectively inhibits the vascular permeabilizing effect of VPF/VEGF, an early step in the angiogenic cascade. *Microvasc Res* 2000; 60:112-20.
16. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 22;2016(8):CD000501. doi: 10.1002/14651858.CD000501
17. Sun H, Cheng R, Wang Z. Early Vitamin A Supplementation Improves The Outcome Of Retinopathy Of Prematurity In Extremely Preterm Infants. *Retina* 2020; 40(6):1176-1184. doi:10.1097/IAE.0000000000002543.
18. Arun Özer E, Sivash Gül Ö, Men G, Talay E, Sütçüoğlu S, Kank A, Türkoğlu E, Kahramaner Z, Coşar H, Erdemir A, Yaprak I. Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants: Effects of Serum Vitamin A and Clinical Parameters. *Turk J Ophthalmol* 2011; 41:309-313.
19. Inder TE, Graham PJ, Winterbourn CC, Austin NC, Darlow BA. Plasma vitamin A levels in the very low birthweight infant e relationship to respiratory outcome. *Early Hum Dev* 1998; 52:155e68. [https://doi.org/ 10.1016/s0378-3782\(98\)00026-7](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(98)00026-7)
20. Chen HJ, Hsu CH, Chiang BL. Serum retinol levels and neonatal outcomes in preterm infants. *J Formos Med Assoc* 2017; 116(8):626-633. doi: 10.1016/j.jfma.2017.04.019.