

## Maternal faktörlerin prematür retinopatisindeki olası rolü

### *The probable role of maternal factors on retinopathy of prematurity*

Ayşe İpek Akyüz Ünsal, Selda Demircan Sezer, Duygu Güler, İmran Kurt Ömürlü, Alparslan Ünsal, Buket Demirci

Gönderilme tarihi:15.02.2019

Kabul tarihi:23.08.2019

#### Özet

**Amaç:** Maternal parametrelerin Prematüre Retinopatisi (ROP) gelişimindeki olası etkilerini araştırmak.

**Gereç ve yöntem:** Merkezimizde doğmuş prematürelere annelerinin gebelik yaşları, beden kitle indeksleri (BKİ), gebelik sayısı, kaçınıcı gebelik olduğu, erken membran rüptürü (EMR) ve preterm eylem gelişimi, gestasyonel diabetes tanısı, sigara ve ilaç kullanımı, doğumdan hemen önceki sistolik ve diastolik kan basınçları, kan şekeri, kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon parametreleri ve obstetrik ultrason bulguları araştırıldı. ROP gelişen ve gelişmeyenler arasında bulgular karşılaştırıldı.

**Bulgular:** ROP gelişen 98 bebeğin ortalama gebelik haftası 29,61±3,45 iken, ROP gelişmeyen 41 bebeğin ise 32,14±2,15 haftaydı. Anne gebelik yaşı, BKİ, gebelik sayısı, gebelik sıralaması, gestasyonel diabetes tanısı, preterm eylem, sigara kullanımı, doğumdan hemen önceki sistolik ve diastolik kan basınçları, hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin, ALT, AST değerleri arasında gruplar arası anlamlı fark yokken ( $p>0,05$ ); Evre 1 ve Evre 3'deki ROP grupları arasında kan şekeri açısından istatistiksel fark saptandı ( $p=0,016$ ). Oligohidroamnios, fetal distres, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı ve patolojik Doppler US parametreleri gibi patolojik US bulgusu varlığında %75,8 oranında ROP görüldüğü, EMR gelişenlerin %83,3'ünde de ROP geliştiği saptandı (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,033$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızdaki ROP-kan şekeri ilişkisine ait veriler literatürle uyumlu olup; tip 1 ROP'a ilerleyen prematürelere annelerinin kan şekerlerinin Evre 1'dekilerden yüksek olması, maternal kan şekeri yüksekliğinin tedavi gerektiren ROP için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Erken membran rüptürü ile obstetrik ultrasonda patolojik bulguların tespit edilmesinin de ROP açısından risk faktörü olduğunun ortaya konmasıyla birlikte, bu ön çalışmanın ışığında yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre Retinopatisi, maternal faktörler, kan şekeri, erken membran rüptürü, obstetrik ultrason.

Akyüz Ünsal Aİ, Demircan Sezer S, Güler D, Kurt Ömürlü İ, Ünsal A, Demirci B. Maternal faktörlerin prematür retinopatisi gelişimindeki olası rolü. Pam Tıp Derg 2019;12:569-575.

#### Abstract

**Purpose:** To investigate the potential effects of maternal factors on development of Retinopathy of Prematurity (ROP).

**Material and method:** Age, BMI, number of gestations, rank of gestation, early membrane rupture (EMR) or preterm labour, gestational diabetes, tobacco or drug usage, blood pressure, glucose level, complete blood count and renal-hepatic parameters and obstetric ultrasound (US) findings of mothers of prematures followed in our center were investigated. Results were compared between ROP positive and negative prematures.

**Results:** Average gestational week of ROP positive (n=98) and negative (n=41) prematures were 29.61±3.45 and 32.14±2.1 weeks, respectively. No significant difference was present between maternal age, BMI, number of gestations, rank of gestation, EMR or preterm labour, gestational diabetes, tobacco or drug usage, blood pressure, CBC and renal-hepatic parameters of study groups ( $p>0.05$ ). Glucose levels of stage 1 and stage 3 ROP groups were significantly different ( $p=0.016$ ). ROP was present in 75.8% of cases who had obstetric US findings such as oligohidroamnios, fetal distress, intrauterine growth retardation, placental problems and pathological Doppler parameters ( $p<0.001$ ); similarly, ROP was present in 83.3% of prematures in case of EMR ( $p=0.033$ ).

Ayşe İpek Akyüz Ünsal, Dr. Öğretim Üyesi, Adnan Menderes Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN e-posta: ipekunsal@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-5260-647X) (Sorumlu yazar)

Selda Demircan Sezer, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: sdemircansezer@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2744-5363)

Duygu Güler, Asist. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: drduyguguler@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6442-254X)

İmran Kurt Ömürlü, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: imran.omurlu@adu.edu.tr (orcid.org/0000-0003-2887-6656)

Alparslan Ünsal, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: alparslanunsal@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-0407-159X)

Buket Demirci, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: drbuketdemirci@gmail.com (orcid.org/0000-0002-3442-5061)

**Conclusion:** Results of this study regarding ROP and glucose levels are concordant with literature. As maternal glucose levels of prematures with type 1 ROP were higher than prematures with stage 1 ROP, increased blood glucose may be a risk factor for ROP in which treatment is mandatory. Pathological obstetric US findings and EMR also have positive correlation with ROP, however prospective studies are needed in light of this preliminary study.

**Key Words:** Retinopathy of Prematurity, maternal factors, blood glucose, early rupture of membranes, obstetric ultrasound.

Akyüz Ünsal Aİ, Demircan Sezer S, Güler D, Kurt Ömürlü İ, Ünsal A, Demirci B. The probable role of maternal factors on retinopathy of prematurity. Pam Med J 2019;12:569-575.

## Giriş

Prematüre Retinopatisi (ROP), prematüre yenidoğanlardaki az görme ve körlük sebepleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır [1]. Prematüre retinopatisi gelişimine engel olabilmek için risk faktörlerinin değerlendirilmesi de bu açıdan önemlidir. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı gibi iyi bilinen risk faktörlerinin yanı sıra hiperoksi gibi dış etmenler konuyla ilgili literatürde geniş yer tutmaktadır [2-8]. Ancak maternal diyabet, preeklampsi, koryoamnionit ve erken membran rüptürü (EMR) gibi maternal faktörlere odaklanmış çalışmalar kısıtlı sayıdadır [9-20]. Prematüre retinopatisi gelişimi ile maternal risk faktörlerinin incelendiği çalışmalar değerlendirildiğinde; intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerde postpartum gelişme geriliğinin devam ettiği ve dolayısıyla retinal gelişimin de geciktiği, gestasyonel diabeti olan anne bebeklerinde postpartum hiperglisemi olduğu ve bu bebeklerde ROP oranlarının da yüksek olduğu bildirilmektedir [10-12]. Dolayısıyla intrauterin gelişen sorunlar postpartum döneme taşınmakta ve ROP gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Türkçe ve İngilizce veri tabanlarında bilebildiğimiz kadarıyla ülkemizden ROP gelişimi için sadece maternal risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada ROP gelişimindeki olası maternal risk faktörleri içinde bulunduğumuz toplumu yansıtacak şekilde araştırılmıştır.

## Gereç ve yöntem

Üniversitemiz girişimsel olmayan etik kurulundan onay (2016/884) alındıktan sonra Mayıs 2013- 2017 yılları arasında üniversitemiz kadın hastalıkları ve doğum servisinde doğmuş, yenidoğan servisinde yatarak tedavi görmüş 36 hafta altı 139 prematüre bebeğin annelerine ait dosyalar retrospektif olarak

tarandı. Annelerin gebelik yaşları, boy, kilo, beden kitle indeksleri (BKİ), gebelik sayısı, gebelik sıralaması, gestasyonel diyabet tanısı, sigara ve ilaç kullanımı, doğumdan hemen önceki sistolik ve diastolik kan basınçları, kan şekeri (KŞ), hemoglobin, hematokrit (HTC), üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (AST), aspartat aminotransferaz (ALT) değerleri, erken membran rüptürü (EMR) ve preterm eylem gelişimi ile ultrasonda saptanan oligohidroamnios, anhidroamnios, fetal distres, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, plasenta previa, umbilikal arterde akım kaybı, end diastolik akım kaybı, umbilikal ve uterin arter direnç artışı ile ilgili veriler kaydedilerek, ROP gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar için bağımsız gruplarda t-testi, Pearson ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tek ve çoklu değişkenli lojistik regresyon analizleri ile de risk faktörleri kendi aralarında birbirleriyle karşılaştırıldı.

Prematüre retinopatisi teşhisi ve evrelemesi uluslararası ROP (ICROP) evreleme kriterlerine [21] ve Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberine [22] uygun olarak ilk muayene 27 haftadan küçük prematürelere 31. haftada, 27 haftalık veya daha büyük yenidoğanlara postnatal 4. haftada tek bir oftalmolog (XX) tarafından yapıldı. Fundus muayeneleri için muayeneden yarım saat önce 5 dakika ara ile 2 sefer %0,5'lik Tropicamide ve 1 damla %0,5'lik fenilefrin damlatıldı. Yeterli pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra göze topikal anestetik ve oral %20'lik Dekstroz damlatıldı. Spekulum takılarak, kalem tipi depresör ile nazal ve temporal bölgelere intendasyon yapılarak indirekt oftalmoskop ile fundus muayeneleri gerçekleştirildi. Uluslararası ROP tedavi kriterlerine (ETROP) uygun olarak, özetle; zon 1'de evre bakılmaksızın Plus Hastalık gelişen veya Plus Hastalık olmaksızın Evre 3 görülen,

zon 2 evre 2 ya da Evre 3 ile beraber Plus Hastalık saptananlara yine aynı oftalmolog (XX) tarafından indirekt lazer oftalmoskop yardımı ile argon lazer fotokoagülasyon uygulandı [23].

## Bulgular

Çalışma kapsamında toplam 139 bebek değerlendirildi. Tüm hasta grubunda sırayla ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı;  $30,36 \pm 3,26$  hafta ve  $1476,03 \pm 515,52$  gram olarak hesaplandı. Erkek bebek sayısı 80 (%57,1), kız bebek sayısı 59 (%42,1) idi. Yüzotuzdokuz bebeğin 98'inde herhangi bir evrede ROP (%70,5) saptanırken, 41 bebekte (%29,5) ROP bulgusuna rastlanmadı. ROP gelişen 98 bebeğin ortalama gebelik haftası  $29,61 \pm 3,45$  hafta iken, ROP gelişmeyen 41 bebeğin ise  $32,14 \pm 2,15$  hafta, doğum ağırlıkları ise ROP grubunda  $1382,44 \pm 545,30$  gram, ROP gelişmeyenlerde  $1691,51 \pm 360,84$  gram olarak hesaplandı ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Tüm hasta grubunda 32 hafta ve altı 100 bebek (%71,9), 33 hafta ve üstü 39 bebek (%28,1) yer aldı. Otuziki hafta ve altı doğanların %77'sinde, 33 hafta ve üstü doğanların ise %53,7'sinde herhangi bir evrede ROP saptandı ( $p = 0,012$ ). Herhangi bir evrede ROP tespit edilen 98 bebeğin 77'si (%78,6) 32 hafta ve altında doğan bebeklerden oluşmaktaydı. Riskli grup kabul edilen 32 hafta ve altı bebeklerde ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı sırayla;  $28,85 \pm 2,48$  hafta ve  $1285,02 \pm 439,32$  gram iken, 33 hafta ve üstü bebeklerde  $34,25 \pm 1,06$  hafta ve  $1980,48 \pm 328,63$  gram idi ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Prematüre Retinopatisi gelişen prematürelerin evrelere göre dağılımı sırayla; Evre 1'de 62 (%44,6), Evre 2'de 25 (%18), Evre 3'de 11 (%7,9) olarak saptandı. Anne gebelik yaşı, beden kitle indeksi (BKİ), gebelik sayısı, gebelik sıralaması, gestasyonel diabetes tanısı, preterm eylem, sigara ve ilaç kullanımı, doğumdan hemen önceki sistolik ve diastolik kan basınçları, hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin, ALT, AST, AKŞ değerleri arasında gruplar arası anlamlı fark yokken ( $p > 0,05$ ); Evre 1 ve Evre 3'deki ROP grupları arasında kan şekeri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p = 0,049$ ). Tablo 1'de kontrol ve ROP gruplarındaki yukarıda bahsi geçen maternal parametrelerin ortalamaları ve bu karşılaştırmalara ait p değerleri gösterilmiştir. Obstetrik ultrasondaki oligohidroamnios, anhidroamnios, fetal distres, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, plasenta previa,

umbilikal arterde akım kaybı ve end diastolik akım kaybı, umbilikal arter direnci, uterin arter direnci gibi anormal USG bulgularının varlığında %75,8 oranında ROP görüldüğü ( $p < 0,001$ ), EMR gelişenlerin %83,3'ünde de ROP geliştiği saptandı ( $p = 0,033$ ). Maternal tanılar ve US'deki tanılarının listesi Tablo 2'de yer almaktadır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile birlikte sadece EMR anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,021$ ). Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde ise, EMR ROP gelişimi açısından 5 kat risk oluşturan tek faktör olarak hesaplandı (OR:5.09, %95 CI:1.122-23.169) ( $p = 0,035$ ). Bu analizin duyarlılığı %88, özgüllüğü %42,9, doğruluk oranı ise %74,6 idi (Tablo 3). Yukarıda bahsi geçen bu parametrelerin dışında kalan sigara kullanımı (n:6), gebelikte ilaç kullanımı (n:41), yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı (n:4), preeklampsi (n:10), esansiyel hipertansiyon (n:5) ve gestasyonel diabetes varlığı (n:8) ile ROP gelişimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

## Tartışma

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler; ROP gelişimindeki düşük doğum ağırlığı ve erken gebelik haftası gibi fetal risk faktörlerin yanı sıra; annedeki yüksek kan şekeri, erken membran rüptürü ve oligohidroamnios, plasenta dekolmanı, plasenta previa, umbilikal arterde end diastolik akım kaybı, umbilikal arter direnci, uterin arter direnci gibi obstetrik ultrasonda saptanan maternal patolojilerin de ROP gelişimi açısından risk oluşturabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki 139 bebeğin %70,5'inde herhangi bir evre ROP saptanması literatürde ülkemizden yapılan geniş hasta serisini içeren Bas ve ark.'nın çalışmasındaki %27 oranına göre oldukça yüksek kalmaktadır. Bu yüksek oran 3. basamak hizmet veren hastanemize doğum yapmak üzere yönlendirilen gebelerin preeklampsi gibi prenatal ve perinatal sorunları olan gebelerin bebekleri olması sebebiyle olabilir. İleri evre tedavi gerektiren ROP oranımız (%7,9) ise bu literatürdeki %6,7 oranı ile uyumludur [6]. Aynı şekilde çalışmamızda herhangi bir evrede ROP'u olan bebeklerin %78,6'sı 32 hafta ve altı doğan bebeklerden oluşurken; Bas ve ark.'nın çalışmasında bu oran %96 idi. Bu oran da çalışmamızla uyumlu olup, tüm dünyaca riskli kabul edilen 32 hafta ve altı doğan bebeklerin bizim ülkemizde ve kliniğimizde de riskli grup içinde yer aldığını ortaya koymuştur.

**Tablo 1.** Kontrol ve ROP gruplarında maternal parametre ortalamaları.

	Kontrol grubu (n=41)	ROP grubu (n=98)	p değeri
Annenin gebelik yaşı	27,55±5,25	28,06±7,17	0,70
Anne kilo (kg)	77,82±11,91	73,00±11,51	0,76
Anne boy (cm)	160,96±5,13	160,66±6,73	0,83
Beden kitle indeksi	29,98±4,04	28,38±4,78	0,13
Gebelik sayısı	2,39±1,54 (1-7)	2,45±2,08 (1-12)	0,54
Gebelik haftası	32,14±2,15	29,61±3,45	<b>&lt;0,001</b>
Doğum ağırlığı (mg)	1691,51±360.84	1382,44±545.30	<b>&lt;0,001</b>
Sistolik kan basıncı (mm-Hg)	126,48±24.91	116,25±20,32	0,52
Diastolik kan basıncı (mm-Hg)	77,22±13,82	72,00±12,04	0,73
Hemoglobin (g/dL)	11,28±1,13	11,02±2,04	0,86
Hematokrit (%)	34,32±2,77	34,01±4,32	0,66
Açlık kan şekeri (mg/dL)	92,86±17,98	94,35±19,10	0,36
AST(IU/dL)	17,00±5,03	18,60±9,47	0,60
ALT (IU/dL)	13,70±5,62	14,19±7,11	0,98
Kreatinin (mg/dL)	0,57±0,08	0,55±0,10	0,73
Üre (mg/dL)	15,25±5,37	13,98±5,67	0,19

**Tablo 2.** Obstetrik ultrason ve maternal patolojilere sahip hasta dağılımı.

Tanımlar	Tüm hasta grubundaki dağılım
Anhidroamnios (n:5)	%3,5
Oligohidroamnios (n:7)	%5,0
Polihidroamnios (n:2)	%1,4
Plasenta Previa (n:17)	%12,2
Plasenta Dekolmanı (n:4)	%2,8
Preterm Eylem (n:23)	%16,5
İlerlemeyen Eylem (n:1)	%0,7
Erken Membran Ruptürü (n:36)	%25,9
Servikal Yetmezlik (n:2)	%1,4
İntrauterin Gelişme Geriliği (n:7)	%5,0
Umbilikal Arterde Direnç Artışı (n:1)	%0,7
Uterin Arterde Direnç Artışı (n:1)	%0,7
Uterin Arterde Ters Akım (n:1)	%0,7
End Diastolik Akım Kaybı (n:7)	%5,0
Fetal Distres (n:8)	%5,7
Fetal Taşikardi (n:1)	%0,7
Makat Geliş (n:3)	%2,1
İkiz Transfüzyon (n:5)	%3,5
Rh Uyuşmazlığı (n:1)	%0,7
İkiz Eş Ölümü (n:1)	%0,7

**Tablo 3.** Maternal parametrelerin tekli ve çoklu değişkenlere göre istatistiksel anlamlılık tablosu.

Bağımsız Değişkenler	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon			Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon		
	OR	%95 güven aralığı	p değeri	OR	%95 güven aralığı	p değeri
Gebelik haftası	0,764	0,667-0,876	<b>&lt;0,001</b>	0,875	0,625-1,223	0,434
Doğum ağırlığı	0,998	0,998-0,999	<b>&lt;0,001</b>	0,999	0,997-1,001	0,371
Anne gebelik yaşı	1,018	0,951-1,088	0,612	1,014	0,924-1,112	0,777
EMR	3,387	1,201-9,553	<b>0,021</b>	5,099	1,122-23,169	<b>0,035</b>
US bulgusu	1,799	0,678-4,775	0,238	2,422	0,594-9,883	0,218
KŞ	0,987	0,964-1,011	0,280	0,977	0,946-1,009	0,155
HB	0,915	0,691-1,211	0,532	0,918	0,609-1,384	0,683
HTC	0,980	0,870-1,103	0,732	1,052	0,863-1,283	0,615

OR: Odds ratio, EMR: Erken membran rüptürü, US: obstetrik ultrason, KŞ: kan şekeri, HB: Hemogloblin, HTC: Hematokrit

Demografik verilerden anne gebelik yaşı ile kontrol ve ROP grupları arasında anlamlı sonuç tespit etmemiş olmamıza rağmen, literatürde 33 yaş altındaki anne bebeklerinde hem ROP gelişimi hem de tedavi gerektiren Tip 1 ROP'a gidişin 3,3 kat arttığı bildirilmiştir [13]. Wu ve ark.'nın gebelik haftasına ve cinsiyete göre eşleştirdikleri kontrol ve ROP gruplarında; 30 yaş ve üzerindeki annelerin bebeklerinde ROP gelişiminin 2,9 kat fazla olduğu tespit edilmiştir [17]. Anne yaşı ile ROP ilişkisini değerlendiren çalışmaların birbiriyle çelişmesinin sebebi ROP gelişimini etkileyen çoklu faktörlerin bulunması ve bu faktörlerin gruplar arasında eşitlenememesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızın diğer demografik değerlerinden; annelere ait boy, kilo ve beden kitle indeksi, sigara kullanımı, yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ile hemen doğum öncesi alınan diastolik ve sistolik kan basıncı değerleri de gruplar arasında istatistiksel fark göstermemiştir.

Kan şekeri ROP ilişkisini değerlendirdiğimizde; Tunay ve ark, yapmış olduğu çalışmada maternal diyabetin ve uzun dönem kan şekeri düzeylerindeki yüksekliğin fetüste vasküler endotelial büyüme faktörlerinde artışa ve dolayısıyla ROP gelişiminde artışa neden olduğunu belirtmektedirler [11]. Bizim çalışmamızda da tedavi gerektiren Tip 1 ROP grubunda, tedavi gerektirmeyen Evre 1 ROP'lu prematürelere göre anne kan şekeri düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Prematürelere gelişen insülin direncinin, insülin benzeri büyüme hormonuna

karşı (IGF-1) da oluşabileceği, dolayısıyla ROP gelişimini tetiklediği ve yüksek maternal kan şekerinin patofizyolojide önemli rol oynadığı düşünülmektedir [10]. Çalışmamızda gestasyonel diyabet açısından gruplar arası farklılık bulunmamıştır. Bu durum diyabetli annelerin tümünün endokrinoloji kliniğinde takipli ve kan şekeri değerleri açısından regüle olması ile açıklanabilir.

ROP gelişiminde incelenen bir diğer maternal faktör de anemidir. Dai ve ark'nın çalışmasında maternal aneminin ROP gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilirken, özellikle Evre 2 ROP'lu bebeklerin annelerinde aneminin daha derin olduğu tespit edilmiştir [15]. Çalışmamızda maternal Hb ve HTC değerlerinde gruplar arası fark görülmemiştir ancak demir ve demir bağlama kapasiteleriyle birlikte gebeliğin farklı dönemlerinde yapılan ölçümlerin değerlendirilmesi farklı sonuçlar ortaya koyabilir.

Çalışmamızda annelere ait karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri de değerlendirildi. Gruplar arasında bu fonksiyon testlerine ait fark ya da ROP açısından risk saptanmadı. Literatürde bildiğimiz kadarıyla ROP ve maternal karaciğer ve böbrek fonksiyonları arasındaki olası ilişkiyi değerlendiren bir başka çalışma görülmedi.

Kavurt ve ark. çalışma sonuçlarına göre korioamnionit, EMR ve preeklampsi gibi maternal risk faktörlerinin %34,7 oranında ROP gelişimini

arttırdığı gösterilmiştir [7]. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ise USG ile saptanan patolojiler varlığında %75,8 oranında ROP görüldüğü, EMR gelişiminde ise ROP riskinin 5 kat arttığı tespit edilmiştir. Ancak iki çalışmada da her bir patolojik durum için ROP gelişen ve gelişmeyen bebeklerin kıyaslanmasına olanak sağlayacak hasta sayılarına ulaşılamamıştır. Literatürde erken membran rüptürü gelişen annelerin bebeklerinde nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji yanı sıra ileri evre ROP gelişim riskinin de arttığı bildirilmiş olup, çalışmamızın sonuçları ile uyumludur [14, 16].

Lynch ve ark.'nın doğum eyleminin başlangıcına göre gruplandıkları 827 adet prematürede; erken membran rüptürü sonucu doğan bebeklerde, spontan veya indüklenmiş doğumla dünyaya gelen bebeklere göre, tip 1 ve tip 2 ROP gelişme riskini daha düşük bulmuşlardır [19]. Antenatal dönemde anneye verilen steroid, antibiotik gibi medikasyonların immatür retinanın erken doğuma vereceği inflamatuvar cevabı baskılaması ile açıklamaktadırlar. Bu sonuç bizim çalışmamızın aksi yönünde çıkmış olmasına rağmen; çalışmamızı destekler şekilde, EMR'nin 24 saatten kısa sürmesi ROP gelişme olasılığının 9 kat arttığını bildirmişlerdir.

Koryoamnionit ve ROP ilişkisini değerlendiren bir meta-analizde koryoamnionit ROP gelişimi için risk faktörü olarak ortaya konmuş ve koryoamnionit patogenezinde yer alan faktörlerin ROP patogenezinde yer alan faktörlerle benzer olduğu belirtilmiştir [18]. Ayrıca US'de koryoamnionit ve funisit saptanan hastalarda ROP görülme oranının istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu ve enfeksiyonun ROP etyolojisindeki rolü çok net açıklanamamış olsa da intrauterin dönemde salınan inflamatuvar medyatörlerin ROP gelişimini tetikleyebileceğini belirten bir başka çalışma da bu ilişkiyi desteklemektedir [20]. Sunulan çalışmada koryoamnionit ve US ile tespit edilen intrauterin patolojilere sahip hasta sayılarının düşük olması sebebiyle kontrol ve ROP grupları için ayrı ayrı değerlendirilememiştir. Ancak US'deki intrauterin sorunların tümü tek bir parametre gibi ele alınarak gruplar arasında karşılaştırılmış, anormal US varlığında %75,8 oranında ROP görüldüğü tespit edilmiştir.

Kocabeyoğlu ve ark.'nın ROP risk faktörlerini ve klinik seyrini konu alan 405 hastalık serilerinde, anneye ait faktörlerden çoğul gebelik

ROP gelişimi açısından riskli bulunurken, maternal diyabet, preeklampsi ve indüksiyon gebeliği açısından risk gösterilememiştir [3]. Çin'den yapılan, 153 çoğul gebelik sonrası ROP gelişim riskini değerlendiren bir çalışmada da çoğul gebelik riskli bulunmuştur [5]. Gebelik sayısını ve gebelik sıralamasını kontrol ve ROP grupları arasında karşılaştırdığımızda herhangi bir fark saptamadık. Çalışmamızdaki iki adet çoğul gebeliğin istatistiksel değerlendirilmeye alınamaması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Bir diğer kısıtlılık da kontrol ve ROP gruplarının cinsiyet ve doğum haftaları açısından eşleştirilmemiş olmasıdır.

Çalışmamızdaki ROP-kan şekeri ilişkisine ait veriler literatürle uyumlu olup; tip 1 ROP'a ilerleyen prematürelerin annelerinin kan şekerlerinin Evre 1'dekilerden yüksek olması, maternal kan şekeri yüksekliğinin tedavi gerektiren ROP için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Erken membran rüptürü ve obstetrik ultrasondaki oligohidroamnios, fetal distress, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, plasenta previa, umbilikal arterde akım kaybı, umbilikal ve uterin arter direnci gibi bulguların varlığı da ROP gelişimi açısından risk teşkil etmektedir. Bu çalışmanın ışığında daha geniş hasta serilerinde yapılacak prospektif çalışmalarla, ROP'a etki eden tüm maternal faktörlerin tespiti ve böylece ROP'un baştan önlenmesinin mümkün olacağını düşünmekteyiz.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84:77-82. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009>
2. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye* 2009;23:25-30. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702924>
3. Kocabeyoğlu S, Kadayıfçılar S, Eldem B. Prematüre retinopatisinde klinik seyir, tedavinin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. *Türk Oftalmol Derg* 2011;41:128-132. <https://doi.org/10.4274/tjo.41.479550>

4. Alpay A, Uğurbaş SH. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in the West Black Sea region, Turkey. *The Turk J of Pediatr* 2012;54:113-118.
5. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Chu BC, Yuen CY. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *Int Ophthalmol* 2015;35:365-373. <https://doi.org/10.1007/s10792-014-9956-2>
6. Bas AY, Koc E, Dilmen U, et al. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1311-1314. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306286>
7. 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.
8. Koçak N, Arıtürk N. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*, 2016;24:138-142.
9. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, et al. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefe's Arch for Clin and Exp Ophthalmol* 2012;250:915-923. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1648-2>
10. Holmstrom G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity-a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:628-635.
11. Tunay ZÖ, Özdemir Ö, Acar DE, Öztuna D, Uraş N. Maternal diabetes as an independent risk factor for retinopathy of prematurity in infants with birth weight of 1500 g or more. *Am J of Ophthalmol* 2016;168:201-206. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.05.022>
12. Wikstrand MH, Hård AL, Niklasson A, Smith L, Löfqvist C, Hellström A. Maternal and neonatal factors associated with poor early weight gain and later retinopathy of prematurity. *Act Paediatr* 2011;100:1528-1533. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02394.x>
13. Uchida A, Miwa M, Shinoda H, et al. Association of maternal age to development and progression of retinopathy of prematurity in infants of gestational age under 33 weeks. *J Ophthalmol* 2014;1-5 <https://doi.org/10.1155/2014/187929>
14. Tsiartas P, Kacerovsky M, Musilova I, et al. The association between histological chorioamnionitis, funisitis and neonatal outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2013;26:1332-1336. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.784741>
15. Dai AI, Demiryürek S, Aksoy SN, Perk P, Saygili O, Güngör K. Maternal iron deficiency anemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Pediatric Neurology* 2015;53:146-150. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.002>
16. Moscuza F, Belcari F, Nardini V, et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: Chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:319-323. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.487619>
17. Wu WC, Ong FS, Kuo JZ, et al. Retinopathy of prematurity and maternal age. *Retina* 2010;30:327-331. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181ba246f>
18. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2014;105:189-199. <https://doi.org/10.1159/000357556>
19. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK, et al. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. *Am J Obstet and Gynecol* 2017;217:354.e1-354.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.029>
20. Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, et al. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: A multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev* 2009;85:325-329. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.12.010>
21. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.
22. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, et al. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2016.
23. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-1694. <https://doi.org/10.1001/archophpt.121.12.1684>