



Özgün Araştırma / Original Article

Prematüre Retinopatisinin Önlenebilir Postnatal Risk Faktörleri

Ezgi Yangın Ergon^{ID1}, Senem Alkan Özdemir^{ID1}, Rüya Çolak^{ID1}, Oğuz Han Kalkanlı^{ID1}, Dilem Eriş^{ID1}, Emir Volkan Altan^{ID2}, Sinan Bekmez^{ID2}, Erdem Eriş^{ID2}, Şebnem Çalkavur^{ID1}, Tülin Gökmen Yıldırım^{ID1}

1 Neonatoloji Kliniği, S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

2 Göz Hastalıkları Kliniği, S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

Geliş: 24.07.2024; Revizyon: 01.09.2024; Kabul Tarihi: 04.09.2024

Öz

Amaç: Prematüre retinopatisi (ROP), çocukluk çağı körlüğünün önemli ve önlenebilir bir nedenidir. Bu çalışmanın amacı, tedavi gerektiren ROP gelişme riski taşıyan bebekleri öngörmek için değiştirilebilir doğum sonrası risk faktörlerini belirlemektir.

Yöntemler: Dosya bilgileri incelenerek 32. gebelik haftasından küçük veya 1500 gr'ın altında doğan ve ROP açısından taranan 120 bebek çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak planlanan çalışmada, tedavi gerektiren ROP için maternal ve neonatal değişkenler, univariate ve multivariate logistik regresyon kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Yüz yirmi preterm bebeğin, ortalama gestasyonel yaşı (GY) $29,35 \pm 2,32$ hafta ve doğum ağırlığı (DA) ise $1249,78 \pm 332,66$ g idi. Prematüre retinopatisi insidansı, tedavi gerektirmeyen ROP grubunda 39 (%32,5), tedavi gerektiren grupta ise 21 (%17,5) idi. Tek değişkenli analizde küçük GY, düşük DA, koryoamniyonit, oksijen desteği, mekanik ventilasyon ve nazal ventilasyon süresinin uzaması, doğum sonrası hipotansiyon, inotrop kullanımında artış, apne, transfüzyon, sürfaktan kullanımı, total enteral beslenmede gecikme, hiperbilirubinemi, fototerapi, respiratuvar distres sendromu, bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriyozus, doğum sonrası ikinci, üçüncü ve dördüncü haftalarda zayıf kilo alımı, birinci ayda yüksek protein alımı ve yaşamın dördüncü haftasında baş çevresi artışının daha az olması ile tedavi gerektiren ROP oluşumu ilişkili bulundu ($p<0,05$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde DA, oksijen süresi, fototerapi, baş çevresi büyümesinin yetersiz olması ve BPD'nin tedavi gerektiren ROP için en önemli risk faktörleri olduğu belirlendi.

Sonuç: Düşük doğum ağırlığı ve küçük gebelik yaşı, prematüre retinopatisinin patogenezinde iyi bilinen ve değişmez prenatal risk faktörleri olsa da, şiddetli ROP, doğum sonrası oksijene maruz kalma süresinin kısaltılması, BPD'ye ilerlemeyi azaltacak terapötik stratejiler ve baş çevresinde yeterli büyümeyi sağlayacak beslenme yaklaşımları ile azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: Düşük Doğum Ağırlığı, Prematürite, Prematüre Retinopatisi, Risk Faktörleri

DOI: 10.5798/dicletip.1552623

Yazışma Adresi / Correspondence: Ezgi Yangın Ergon, Neonatoloji Kliniği, S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye e-mail: yanginezgi@yahoo.com

Retinopathy of Prematurity: Preventable Postnatal Risk Factors

Abstract

Objective: Retinopathy of prematurity (ROP) is a significant cause of blindness in children that can be prevented. The purpose of this research is to determine postnatal risk variables that can be altered to forecast which infants may experience severe ROP and need medical attention.

Methods: By analyzing their medical records, the study included 120 premature newborns who were delivered before 32 weeks of pregnancy, weighed under 1500 grams, and had a ROP examination. The study was retrospectively designed, and univariate and multivariate logistic regression were used to examine maternal and neonatal factors for severe ROP requiring therapy.

Results: One hundred and twenty preterm newborns had a mean birth weight (BW) of 1249.78 ± 332.66 g and a mean gestational age (GA) of 29.35 ± 2.32 weeks. In the ROP group, the incidence of retinopathy of prematurity was 39 (32.5%) in those who did not require treatment and 21 (17.5%) in those who did. Small GA, low BW, chorioamnionitis, prolonged oxygen, postnatal hypotension, increased inotrope use, apnea, blood transfusion, surfactant use, delayed total enteral nutrition, hyperbilirubinemia, phototherapy, respiratory distress syndrome, and bronchopulmonary were all included in the univariate analysis. ROP that requires treatment has been linked to several factors, including dysplasia (BPD), patent ductus arteriosus, low weight growth in the second, third, and fourth weeks of postnatal days (PD), excessive protein intake in the first month of PD, and a low rise in head circumference in the fourth week of PD ($p < 0.05$). The most significant risk factors for ROP requiring treatment were determined to be BW, oxygen duration, phototherapy, inadequate growth in head circumference, and BPD by multivariate logistic regression analysis.

Conclusion: It is known that low BW and small GA are unchangeable prenatal risk factors in the etiopathogenesis of retinopathy of prematurity, but that severe ROP, which necessitates treatment, can be reduced with short postnatal oxygen exposure, treatment approaches that slow the progression to BPD, and nutritional approaches that guarantee adequate development of the head circumference.

Keywords: Low Birth Weight, Prematurity, Retinopathy of Prematurity, Risk Factors.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP); görme kaybı ve çocukluk çağı körlüğünde Avrupa'da ilk, Amerika Birleşik Devletleri'nde ikinci sırada yer almaktadır^{1,2}. Prematüre retinopatisi, tüm dünyada önlenabilir körlüğün en sık görülen nedeni olup Dünya Sağlık örgütü (WHO), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu hastalığın zamanında tespit ve tedavi programlarıyla kontrol altına alınmasını amaçlamaktadır³. Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Derneği'nin 2018 rehberlerine göre doğum ağırlığı (DA) ≤ 1500 g ve/ veya gestasyonel yaşı (GY) ≤ 30 H ve DA 1500-2000 g ve klinik problem, kardiyopulmoner destek varlığında bebeklere ROP taraması önerilmektedir⁴. Türkiye'de ise TR-ROP çalışması ile daha matür bebeklerde dahi ciddi ROP olgularının görülmesi nedeni ile

Türk Neonatoloji Derneği (TND) ve Türk Oftalmoloji Derneği 2021 rehberlerinde GY < 34 H veya DA ≤ 1700 g, GY ≥ 34 H veya DA ≥ 1700 g olup kardiyopulmoner destek ve "bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü" preterm bebeklerin ROP açısından taranması önerilmiştir^{5,6}. Ulusal ve uluslararası tüm bu rehberlerde ortak ROP sınıflandırması ve evrelemesi, izlem ve tedavi algoritmaları kullanılmaktadır⁴⁻⁶.

Prematüre retinopatisi olarak bilinen ve ilk kez 1942'de Terry tarafından belgelenen durum, 1951'de Campbell tarafından daha ayrıntılı olarak araştırılmış ve Campbell, düzensiz oksijen uygulamasının yenidoğanların retinaları üzerinde zararlı etkileri olduğunu öne sürmüştür^{7,8}. Yenidoğan bakımındaki ilerlemeler düşük doğum ağırlıklı bebeklerin

daha iyi hayatta kalma oranlarına yol açtıkça ROP prevalansı da artmıştır.

Günümüzde tıbbi teknolojideki gelişmelerin küçük prematüre bebeklerin yaşamasına olanak sağlamasıyla birlikte ROP görülme sıklığının giderek artması, önlenabilir faktörlerin araştırılmasına yol açmaktadır. Bu nedenle ROP'un gelişimine ve yaygınlığına katkıda bulunan tüm potansiyel risk faktörlerinin kapsamlı bir şekilde araştırılması zorunludur.

Bu araştırmanın amacı, hangi bebeklerin ROP gelişme riski altında olduğunu ve tedavi gerektireceğini doğru bir şekilde tahmin etmek için değiştirilebilecek doğum sonrası risk faktörlerini belirlemektir.

YÖNTEMLER

Çalışma, retrospektif kesitsel bir çalışma olup hastanemizin Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği'nde gerçekleştirildi. Bu merkez, dördüncü düzey bir yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ile yılda yaklaşık 1500 yenidoğan bebek kabul eden ilinin en büyük yenidoğan kliniklerinden biridir. Etik kurul onayı merkezin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (etik kurul protokol no 2024/02-02/08).

Çalışma Dizaynı

Ocak 2017-2021 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematürite (GY \leq 32 hafta ve/veya DA \leq 1500 g) nedeniyle hospitalize edilmiş ve düzenli şekilde ROP muayenesi yapılmış bebekler çalışmaya dahil edildi. Dışlanma kriterleri; doğum ağırlığı 1500-2000 g ve klinik problem, uzamış kardiyopulmoner destek varlığında retinopati muayenesi yapılan bebekler, majör konjenital anomali ve/veya kalıtsal nörometabolik hastalık varlığı olarak belirlendi. Aile onamı alınamayan ve tıbbi kayıt sisteminde veri eksikliği bulunan bebekler ise çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik verilerine yatışı esnasındaki anamnez verilerinden ve elektronik tıbbi kayıt sisteminden erişildi, maternal ve neonatal değişkenler incelendi. Hastaların doğum

tarihi, gestasyonel haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, oksijen alma, invaziv/ noninvaziv mekanik ventilatörde kalma süresi, tedavi gerektiren hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus (PDA), \geq evre iki nekrotizan enterekolit (NEK), \geq grade iki intraventriküler kanama (IVK) varlığı, postnatal ilk dört hafta boyunca tartı, baş çevresi artışı, günlük protein alım oranları ve ROP muayene sonuçları ve tedavi gereksinimleri (lazer fotokoagülasyon/ anti-VEGF) kaydedildi.

İlk oftalmik değerlendirmeler ve düzenli takip muayeneleri, ROP taramasına yönelik TND 2021 rehberine göre ROP konusunda yetkin ve yeterli olan bir oftalmolog ekibi tarafından yapıldı, veriler kayıt altına alındı⁶. Her olgu için, fundusun ilk muayenesi doğumdan dört hafta sonra yapıldı. Binoküler oftalmoskopiyle yapılan muayenede, zon birde evre bir veya evre iki ROP ve "artı" hastalık, zon birde evre üç ROP, zon ikide evre iki veya evre üç ROP ve "artı" hastalık ve agresif posteriyor ROP varlığı ortaya çıkarsa, diyet lazer fotokoagülasyonun (LP) standart prosedürü genel anestezi altında 72 saat içinde uygulandı. Bazı durumlarda anti-VEGF ajanları spesifik endikasyonlara göre seçildi⁶. Lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen hastalar haftada iki kez takip edildi; eşik hastalığın ilerlemesine eğilim olması durumunda LP tedavisi tekrarlandı. LP sonrası regresif retinopati gelişen hastalar artı hastalık durumuna göre bir-iki hafta aralıklarla değerlendirildi. Hastalığın evre dört B veya beşe ilerlediği vakalara vitreoretinal cerrahi uygulanması planlandı. Tüm olgular ROP geliştirip geliştirmediğine bakılmaksızın bir yaşında aynı göz doktoru tarafından tekrar değerlendirildi.

Belirtilen tarihler arasında hastanemiz YDYBÜ'de prematürite nedeni ile hospitalize edilmiş ve ROP tanısı almış olan hastalar örneklem büyüklüğünü oluşturdu. Prematüre retinopatisi tanısı olup tedavi gerektirip gerektirmemesine göre bebekler iki grup altında incelendi.

Çalışmada primer sonuçlar olarak tedavi gerektiren ROP'a neden olan postnatal risk faktörleri, sekonder sonuçlar olarak ise aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) ve çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde ROP sıklığı ve

tedavi gerektiren ROP sıklığının belirlenmesi hedeflendi.

İstatistiksel Analiz

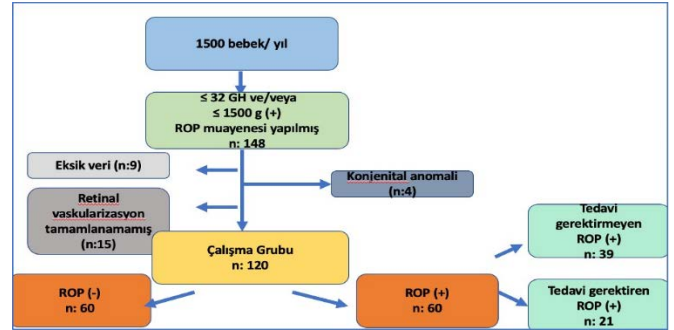
Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan numerik verilerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma uymayan numerik verilerin ve kategorik verilerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanıldı. Normalizasyon değerlendirilmesi Kolmogorov-Smirnov analizine göre değerlendirildi. Parametrik yöntemler için ortalama ve standart deviasyon; nonparametrikler için ortanca ve minimum-maksimum değerler dikkate alındı. İki farklı gruba ait verilerin ortalamalarının birbirinden farklı olup olmadığını değerlendirmek için Student-T testi (nonparametrikse Mann-Whitney u), ikiden fazla gruba ait verilerin ortalamalarının birbirinden farklı olup olmadığını değerlendirmek için One Way-Anova testi (non parametrikse Kruskal Wallis testi) uygulandı. Proporsiyonların birbirleriyle ilişkisini değerlendirmek için Fisher's exact ve Ki-kare testi kullanıldı. Univariate analizlerin yanısıra tedavi gerektiren ROP ile ROP olmayan ya da tedavi gerektirmeyen bebeklerde kategorik sonuç değişkenlerinin açıklayıcı değişkenlerle korelasyon etkisini belirlemek için geriye dönük (Wald) modelle çoklu lojistik regresyon testleri yapıldı. Değişkenler %95 güven aralığı ile değerlendirildi ve 0,05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Özellikler

Çalışmaya ROP muayenesi yapılmış 148 preterm bebek dahil edildi. Dört bebek majör konjenital anomali bulunması, 15'i retinal vaskülarizasyonunu tamamlanmamış olması ve dokuzu da eksik veriler bulunması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı ve 120 bebek çalışma grubunu oluşturdu. Şekil 1'de çalışma akış

şeması gösterilmiştir. Altmış bebekte ROP muayene bulgusu saptanmazken 60'ında (%50,0) çeşitli evrelerde ROP saptandı, bunların 21'inde tedavi gerektiren ROP izlendi (ROP(-), n:60, tedavi gerektirmeyen ROP(+), n: 39, tedavi gerektiren ROP(+), n:21). Yüz yirmi preterm bebeğin, ortalama GH'sı $29,35 \pm 2,32$ hafta ve ortalama DA ise $1249,78 \pm 332,66$ g idi. Çalışma grubunun diğer demografik özellikleri Tablo 1'de mevcuttur.



Şekil 1: Çalışma akış şeması

Tablo I: Çalışma grubunun genel özellikleri

	Tedavi gerektiren + ROP (n:21, %)	Tedavi gerektirmeyen - ROP (n:39, %)	ROP - (n:60, %)	Total (n:120, %)
Gestasyonel yaş (hafta)*	26,61 ± 2,08	± 29,12 ± 2,11	30,45 ± 1,63	± 29,35 ± 2,32
Doğum ağırlığı (gram)*	849,19 ± 252,10	1180,66 ± 269,45	1434,91 ± 244,46	1249,78 ± 332,66
SGA (<10p)	5 (4,1)	6 (5)	5 (4,2)	16 (13,3)
Cinsiyet (E)	10 (8,3)	22 (18,3)	28 (23,4)	60 (50,0)
Anne yaşı < 18	0	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (2,5)
Anne yaşı > 35	4 (3,3)	7 (5,9)	14 (11,6)	25 (20,8)
Çoğul gebelik	5 (4,2)	9 (7,5)	16 (13,3)	30 (25,0)
En ileri ROP				
Evre 1	-	25 (20,8)	-	25 (20,8)
Evre 2	3 (2,5)	14 (11,6)	-	17 (14,1)
Evre 3	18 (15,0)	-	-	18 (15,0)
Plus pozitif ROP	21 (17,5)	-	-	21 (17,5)
APROP	3 (0,02)	-	-	3 (0,02)

*mean± SD, SGA: gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, ROP: prematüre retinopatisi, APROP: agresif posterior ROP

Primer Sonuçlar

Univariate analizde, küçük GY, düşük DA, koryoamniyonit, uzamış oksijen, mekanik ventilasyon ve nazal ventilasyon süresi, postnatal hipotansiyon, artmış inotrop kullanımı, apne, kan transfüzyonu, sürfaktan kullanımı, gecikmiş total enteral beslenme, hiperbilirubinemi, fototerapi, bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriozus (PDA), postnatal (PN) ikinci, üçüncü ve dördüncü haftada düşük tartı alımı, PN ilk bir ay boyunca yüksek protein alımı ve PN dördüncü haftada düşük baş çevresi artışı tedavi gerektiren ROP gelişimi ile ilişkili saptandı (p<0,05) (Tablo 2, 3 ve 4). Multivariate logistik regresyon analizinde ise, DA, oksijen süresi, fototerapi, baş çevresinde yetersiz büyüme ve BPD'nin, tedavi gerektiren ROP için en önemli risk faktörleri olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo II: Tedavi gerektiren ROP'a neden olan risk faktörlerinin univariate analizi

	Tedavi gerektiren ROP (n:21, %)	Tedavi gerektirmeyen ROP/ROP – (n:99, %)	p
Preeklampsi	5 (23,8)	20 (20,2)	0,71
GDM	1 (4,7)	7 (7,0)	1,00
Koryoamniyonit	6 (28,5)	12 (12,1)	0,05
Antenatal steroid (+)	15 (71,4)	82 (82,8)	0,34
Gestasyonel yaş (hafta)*	26,61 ± 2,08	29,92 ± 1,93	<0,001
Doğum ağırlığı (gram)*	849,19 ± 252,10	1334,75 ± 282,35	<0,001
Cinsiyet (E)	10 (47,6)	50 (50,5)	0,81
SGA (<10p)	5 (23,8)	11 (11,1)	0,12
Çoğul gebelik	5 (23,8)	25 (25,2)	0,89
Doğum odasında resusitasyon	6 (28,5)	11 (11,1)	0,03
Sürfaktan	18 (85,7)	47 (47,4)	<0,001
Oksijen süresi (gün)**	76 (22-87)	6 (3-12)	<0,001
FiO2 > % 40	15 (71,4)	22 (22,2)	<0,001
MV kullanım	18 (85,7)	29 (29,2)	<0,001
MV süresi (gün)****	12 (1-39)	0 (0-2)	<0,001
NIMV kullanım	21 (100)	82 (82,8)	0,04
NIMV süresi (gün)****	15 (7,5-35)	3 (2-6)	<0,001

*mean± SD, **median (IQR), GDM: gestasyonel diyabet, SGA: gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, MV: mekanik ventilasyon, NIMV: non-invaziv mekanik ventilasyon, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo III: Tedavi gerektiren ROP'a neden olan neonatal morbiditelerin univariate analizi

Neonatal Morbiditeler	Tedavi gerektiren + ROP (n:21, %)	Tedavi gerektirmeyen – ROP/ROP – (n:99, %)	p
İlk 72 saat hipotansiyon	4 (19)	8 (8)	0,12
İnotrop ihtiyacı	5 (23,8)	9 (9)	0,05
Apne	18 (85,7)	32 (32,3)	<0,001
≥ 2 kan tx	20 (95,2)	28 (28,2)	<0,001
T/ E beslenmeye geçiş (gün)*	35,23 ± 16,62	15,79 ± 10,73	<0,001
Doğum ağırlığına ulaşma (gün)*	18,76 ± 5,25	13,17 ± 4,82	<0,001
Hiperbilirubinemi	19 (90,4)	63 (63,6)	0,01
Fototerapi	19 (90,4)	59 (59,5)	<0,001
RDS	21 (100,0)	85 (85,8)	0,12
BPD	13 (61,9)	6 (6)	<0,001
PDA (medikal/ cerrahi)	12 (57,1)	19 (19,1)	<0,001
NEK (≥ evre 2)	1 (4,7)	3 (3)	0,54
IVK (grade 3 ve 4)	2 (9,5)	5 (5)	0,42
Gram (-) sepsis	6 (28,5)	10 (10,1)	0,02

*mean± SD, tx: transfüzyon, T/E: total enteral, RDS: Respiratuvar distres sendromu, BPD: Bronkopulmoner displazi, PDA: Patent duktus arteriozus, NEK: Nekrotizan enterokolit, IVK: İntraventriküler kanama, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo IV: Tedavi gerektiren ROP'a neden olan nutrisyon faktörlerinin univariate analizi

Nutrisyonel Faktörler	Tedavi gerektiren ROP (n:21)	Tedavi gerektirmeyen ROP/ROP - (n:99)	- p
Tartı alımı (gr)*			
1. Hafta	-94,47 ± 48,60	-80,37 ± 70,88	0,38
2. Hafta	48,21 ± 38,21	93,06 ± 60,04	<0,001
3. Hafta	77,47 ± 64,34	120,87 ± 67,58	<0,001
4. Hafta	100,71 ± 74,23	136,47 ± 63,88	0,02
Protein (gr/kg/g)*			
1. Hafta	3,30 ± 0,46	3,01 ± 0,20	0,01
2. Hafta	3,58 ± 0,48	3,18 ± 0,42	<0,001
3. Hafta	3,70 ± 0,35	3,26 ± 0,39	<0,001
4. Hafta	3,50 ± 0,39	3,21 ± 0,58	<0,001
Baş çevresi artışı (cm)*			
1. Hafta	0,60 ± 0,33	0,57 ± 0,39	0,73
2. Hafta	0,64 ± 0,28	0,57 ± 0,32	0,37
3. Hafta	0,56 ± 0,32	0,65 ± 0,38	0,31
4. Hafta	0,57 ± 0,38	0,82 ± 0,35	<0,001

*mean ± SD, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo V: Multivariate analize göre tedavi gerektiren ROP riskini arttıran faktörler

	Odds Ratio	Güven aralığı (% 95)		P
		En düşük	En yüksek	
Doğum ağırlığı (düşük olması)	1,009	1,001	1,017	0,02
Oksijen süresi (yüksek olması)	1,161	1,033	1,304	0,01
Fototerapi (var)	65,706	1,735	2488,28	0,02
BPD (var)	641,921	1,834	224652,61	0,03
Baş çevresi artışı (düşük olması)	69,040	2,331	2044,98	0,01

BPD: Bronkopulmoner displazi, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Sekonder Sonuçlar

Prematüre retinopatisi saptanan bebeklerin 25'inde (%20,8) Evre bir, 17'sinde (%14,1) Evre iki, 18'inde (%15,0) Evre üç ROP saptandı, 21'inde (%17,5) plus hastalık pozitif. Aşırı düşük doğum ağırlığı olan 30 bebeğin 16'sında

(%53,3) tedavi gerektiren şiddetli ROP izlendi. Çok düşük doğum ağırlığı olan 93 bebeğin 35'inde (%37,0) ROP, 20'sinde (%21,5) tedavi gerektiren ROP görüldü.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre düşük DA, uzamış oksijen süresi, fototerapi, baş çevresinde yetersiz büyüme ve BPD'nin, tedavi gerektiren ROP için en önemli risk faktörleri olduğu görüldü. Aşırı düşük doğum ağırlığı olan ve ÇDDA bebeklerde tedavi gerektiren ROP sıklığı literatüre göre yüksek saptandı.

Bilindiği gibi ROP gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden ikisi, GY ve DA'dır, bunlar, ROP görülme sıklığı ile ters orantılıdır^{5,9}. Lundgren ve ark.'ının 2941 preterm bebekle yapmış oldukları çok merkezli çalışmada, düşük DA, GY <26 hafta bebeklerde tedavi gerektiren ROP gelişimini daha az etkilerken, GY ≥26 hafta olan bebeklerde tedavi gerektiren ROP üzerinde daha büyük bir risk faktörü oluşturmaktadır⁹. Çalışmamızda, GY ve DA, tedavi gerektiren ROP grubunda literatüre benzer şekilde düşüktü, ancak; multivariate logistik regresyon analizi yapıldığında, düşük DA'nın, tedavi gerektiren ROP için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu görüldü ve tedavi gerektiren ROP için düşük doğum ağırlığının daha ön planda olduğu gösterildi.

Preterm bebeklerin yaşama tutunmasında, oksijen her ne kadar önemli bir tedavi olsa da, kontrolsüz oksijen desteği, ROP dahil bir çok olumsuz sonuca neden olabilmektedir. STOP-ROP (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity) çalışması ile prematüre bebeklerde esas olarak hipoksi ve hiperoksi atakları sonucu oksijen seviyesindeki değişimlerin ROP gelişimini artırdığı bildirildi¹¹. Yakın zamanda yayınlanan GY <28 hafta olarak doğan her bebeğin beş yıl boyunca ROP'suz bir başka bebekle eşleştirildiği bir vaka kontrol çalışmasında oksijen maruziyetinin etkisi, logistik regresyon

analizi yapıldığında ROP sonucu üzerinde ihmal edilebilir olarak bulundu¹². Bizim çalışmamızda ise, tedavi gerektiren ROP grubu ve diğer bebekler arasında RDS açısından istatistiksel bir fark saptanmazken univariate analizlerde oksijen, nazal ve mekanik ventilasyon süreleri, surfaktan kullanımı, apne sıklığı ve BPD, tedavi gerektiren ROP grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Multivariate analizlerde de uzamış oksijen ve BPD önemini korumaktaydı.

Günümüzde, küçük preterm bebeklerin yaşatılabilmesiyle, ROP artık daha sık karşımıza çıkmakta ve 'önlenebilir risk faktörleri nelerdir?' sorusunu akla getirmektedir. Bunun için ROP'a neden olabilecek, sıklığını arttırabilecek tüm risk faktörleri irdelenmektedir. Hellström ve ark.'ı, 2010 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, yaşamın ilk haftalarında preterm bebeğin yetersiz kilo almasının ROP gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu gösterdi¹³. Sjöström ve ark.'nın çalışmasında, yaşamın ilk dört haftasındaki düşük enerji, yağ ve karbonhidrat alımının, tedavi gerektiren ROP riskini arttırdığını, günlük 10 kcal/kg lık kalori artışının sağlanmasının, tedavi gerektiren ROP insidansını %24 oranında azalttığı belirtti¹⁴. Ancak; 2022 yılında, Kore'de, 3133 preterm bebekle (24-28 GH, <1500 g) yapılan bir çalışmada, tedavi gerektiren ROP'un, ağırlık ve boy artışı ile değil, zayıf baş çevresi büyümesiyle ilişkili olduğu gösterildi¹⁵. Çalışmamızda, PN ikinci, üçüncü ve dördüncü haftada düşük tartı alımı, PN ilk bir ay boyunca yüksek protein alımı ve PN dördüncü haftada düşük baş çevresi artışı tedavi gerektiren ROP gelişimi ile ilişkili saptandı. Bunun sebebi, aşırı preterm bebeklerin total enteral beslenmeye geçişlerinin uzaması ve bu süreçte total parenteral nutrisyon ile yeterli kaloringin verilememiş olmasının yanı sıra bu dönemin diğer prematüre mortalitelerinin yoğun ve sık gözlemlendiği bir dönem olması nedeniyle de

olabilir. Protein alımı değerlendirildiğinde, kalori alımına ters olarak tedavi gerektiren ROP grubunda protein alımı daha yüksek saptandı. Bu sonuç, şiddetli ROP grubundaki bebeklerin GY ve DA'larının daha küçük olması, bu nedenle de daha yüksek protein desteği ile beslenmiş olmalarından kaynaklanabilir. Multivariate analizlerde diğer risk faktörleri önemini yitirirken baş çevresinde yetersiz büyüme önemini korumaktaydı.

ROP gelişimi ile ilgili olduğu düşünülen birçok risk faktörü bulunmaktadır. Oksijen tedavisi, hiperkapni, apne, asidoz, sepsis, anemi, kan transfüzyonu ve intraventriküler kanama (İVK) bu risk faktörlerinden yalnızca bazılarıdır¹⁶. Bunlardan hangisinin diğerlerinden bağımsız olarak ROP'a yol açtığı bilinmemekte ve çoğu risk faktörü, eş zamanlı olarak aynı bebekte bulunmaktadır. Seiberth çalışmasında, yedi günden uzun süren ventilasyon tedavisinin yanı sıra kan transfüzyonlarının ROP riskini arttırdığını belirtmiştir¹⁷. Beş yüz on üç preterm bebeği inceleyen Gordon ve ark.'ı ise küçük GY'nin ve düşük DA'nın yanı sıra, kan transfüzyonlarının, PDA'nın, non-steroid antiinflamatuvar ilaç, postnatal hipotansiyonun ve inotrop kullanımının ROP ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁸. Bu çalışmada ise bu risk faktörlerinden univariate analizde, küçük GY, düşük DA, koryoamniyonit, uzamış oksijen, mekanik ventilasyon ve nazal ventilasyon süresi, postnatal hipotansiyon, artmış inotrop kullanımı, apne, kan transfüzyonu, surfaktan kullanımı, gecikmiş total enteral beslenme, hiperbilirubinemi, fototerapi, BPD, PDA, PN ikinci, üçüncü ve dördüncü haftada düşük tartı alımı, PN ilk bir ay boyunca yüksek protein alımı ve PN dördüncü haftada düşük baş çevresi artışı tedavi gerektiren ROP gelişimi ile ilişkili saptanırken multivariate logistik regresyon analizinde, DA, oksijen süresi, fototerapi, baş çevresinde yetersiz büyüme ve BPD tedavi gerektiren ROP gelişimi için ön plana çıkmaktaydı.

ROP'un kesin prevalans ve insidansını tespit etmek için çok fazla sayıda örnekleme ihtiyacı olması, prevalans ve insidansın doğru hesaplanmasını güçleştirir. 1991 yılında ABD'nde yapılan, < 1000 gr 2237 preterm bebeğin değerlendirildiği çok merkezli CRYO-ROP (Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında, tedavi gerektiren ROP insidansı %9,2 saptandı¹⁹. 2003 yılındaki ETROP (The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study) çalışması ise ≤ 1250 gr olan 6998 bebekte tedavi gerektiren ROP insidansını %36, <1000 gr 4385 bebekte de %41,6 olarak gösterdi²⁰. Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2018 yılında yapılan çok merkezli çalışmada (TR-ROP çalışması) VLBW bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %11 saptandı⁵. 2021 yılında Almanya'da 52461 ÇDDA preterm bebek ile yapılan bir başka çalışmada ise tedavi gerektiren ROP insidansı yüzde iki saptandı²¹. Çalışmamızda, ADDA'lı bebeklerde tedavi gerektiren ROP sıklığı %53,3, ÇDDA'lı bebeklerde tedavi gerektiren ROP sıklığı %21,5 olarak literatürden daha sık olduğu izlendi. Çalışmalardaki bu denli farklı sonuçlar, antenatal izlemi düzenli olmayan prematüre bebeklerin doğması, tersiyer merkezlerin diğer hastanelerden sevk kabul etmesi ve bu merkezlerin prematüre retinopatisi açısından referans merkez olmaları ile ilişkili olabilir. Merkezlerin niteliğinin farklı farklı olması nedeni ile bir ülkedeki ROP ve tedavi gerektiren ROP insidansını belirlemek için çok merkezli çalışmaların yapılması yol gösterici olabilir.

Vaka sayısının az olması, çalışmanın tek merkezde gerçekleştirilmesi ve neonatal risk faktörlerine ek olarak daha uzun süreli izlem ve etki faktörlerinin irdelenmemiş olması çalışmamızın kısıtlı yönleridir.

SONUÇ

Prematüre retinopatisi, çocukluk çağında ciddi görme kaybı ve körlüğün en sık nedenlerinden birisidir. Etiyopatogeneizde düşük doğum

ağırlığı ve küçük gestasyonel haftası, iyi bilinen ve değiştirilemeyen prenatal risk faktörleridir. Preterm bebeklerin yenidoğan yoğun bakım izlem süreçlerinde oksijen maruziyetinin azaltılması, BPD'ye gidişin izlem ve tedavi stratejileri ile engellenebilmesi ve yeterli baş çevresi gelişimini sağlayan nutrisyonel yaklaşımlar tedavi gerektiren şiddetli ROP'u önelemede ve şiddetli ROP'un sıklığını azaltmada fayda sağlayabilir.

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı merkezin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (etik kurul protokol no 2024/02-02/08).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. Br J Ophthalmol. 2002; 86: 716-22.
2. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, et al. Childhood blindness. J AAPOS. 1999; 3: 26-32.
3. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. Bull World Health Organ. 2001; 79: 227-32.
4. Fierson W, American Academy Of Pediatrics Section On Ophthalmology, American Academy Of Ophthalmology, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2018 Dec; 142 (6): e20183061.
5. Ahmet Yagmur Bas, Nihal Demirel, Esin Koc, et al. 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 Dec; 102 (12): 1711-6.
6. Esin Koç, Ahmet Yağmur Baş, Şengül Özdek, et al. Türk Neonatoloji Derneği Türk Oftalmoloji Derneği

Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi; 3-84.

7. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942; 25: 203-4.

8. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust.* 1951; 2: 48-50.

9. Keith CG, Doyle LW. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 1995; 95: 42-5.

10. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One.* 2014 Oct 15; 9:10.

11. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics.* 2000; 105: 295-310.

12. Varnika Aggarwal, Risha Bhatia, Kenneth Tan . Oxygen saturation levels and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants - a case control study. *BMC Pediatr.* 2023 Sep 8; 23 (1):449.

13. Hellstrom A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity-importance of early weight gain. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 502-8.

14. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I, et al. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of

prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016; 101: F108-F113.

15. Bae SP, Kim EK, Yun J, et al. Retinopathy of Prematurity Requiring Treatment Is Closely Related to Head Growth during Neonatal Intensive Care Unit Hospitalization in Very Low Birth Weight Infants. *Neonatology.* 2022; 119 (2): 176-83.

16. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, et al. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity *Am J Ophthalmol.* 1986; 15, 102: 1-6.

17. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000; 214: 131-5.

18. Gordon S.K. Yau, FRCSEd, Jacky W.Y., et al. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity From 2 Neonatal Intensive Care Units in a Hong Kong Chinese Population. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2016; 5: 185-91.

19. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1628-40.

20. 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: 1684-96.

21. Larsen PP, Müller A, Lagrèze WA, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in Germany: evaluation of current screening criteria. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021 Mar; 106 (2): 189-93.