

## 1000gr ve Daha Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Prematüre Retinopatisi

Şule Ziylan (\*), Özge Yabaş (\*\*), Nilüfer Zorlutuna (\*\*\*), İnci Daruga (\*)

### ÖZET

**Amaç:** 1000 gram ve daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde prematüre retinopatisi (PR) sıklığını ve destek oksijen kullanımının PR gelişimine etkisini araştırmak

**Gereç ve Yöntem:** Kasım 1998 - Mart 2003 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen yaklaşık 1300 prematüre bebeğin kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Doğum ağırlığı 1000 gram ve daha düşük olup, düzenli izlemleri olan 114 bebek çalışma kapsamına alınmıştır. Bebekler üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta PR saptanmayan bebekler, 2.grupta PR saptanan fakat tedavi gerektirmeyen bebekler (hafif PR), üçüncü grupta ise PR saptanan ve tedavi gerektiren (ağır PR) bebekler yer almış; gruplar doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve destek oksijen kullanımını açısından değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Bebeklerin doğum ağırlığı 550 ile 1000 gr arasında değişmekte olup ortalama 924.7 gr, gestasyonel yaş ise ortalama 28.7 hafta (25 - 30 hafta) olarak bulunmuştur. 114 bebekten 39'unda (%34.2) prematüre retinopatisine rastlanmazken, 75 (%65.8) bebekte prematüre retinopatisi saptanmış, 22'sinde (%19.3) eşik hastalık veya rush hastalığı nedeniyle tedavi endikasyonu verilmiştir. Ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ağır PR'li bebeklerde (27.9 hafta, 865.4 gr) PR olmayanlara (28.9 hafta, 943.3 gr) göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p<0.05). Mekanik ventilasyon kullanıma oranı özellikle ağır PR grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p ≤ 0.01).

**Sonuç:** Gelişmiş ülkelerde aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr) bebeklerde bile PR insidansı ve tedavi gereksinimi azalmaktadır. 1000 gr ve daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerden oluşan bu çalışmamızda, PR insidansı ve tedavi gerektirme oranı oldukça yüksek olarak bulunmuştur. Yenidoğan yoğunbakım şartlarının iyileştirilmesi, özellikle oksijen monitörizasyonuna getirilecek düzenlemeler ile PR gelişimi ve progresyonu azaltılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre retinopatisi, ≤ 1000gr doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, mekanik ventilasyon

### SUMMARY

#### Retinopathy of Prematurity in Babies with a Birth Weight of 1000g or Less

**Purpose:** To investigate the incidence of retinopathy of prematurity (ROP) in infants with a birth weight of 1000 g or less and to determine the effect of supplemental oxygen therapy on the development of ROP in this group of infants.

(\*) Uzm. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Göz Kliniği

(\*\*) Uzm. Dr., Kızılay Altıntepe Tıp Merkezi

(\*\*\*) Asis. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Göz Kliniği

Yazışma adresi: Özge Yabaş, Sezai Bey cad. Haydar Rifat sok. No:3/4 34467, Baltalimanı / İstanbul

**Methods:** Records of approximately 1300 infants admitting to our clinic for ROP screening between November 1998 and March 2003 were reviewed. 114 babies with a birth weight of 1000g or less and a regular follow up were enrolled. Infants were divided into three groups. First group consisted of infants without ROP, second group included infants who had ROP but did not require therapy (mild ROP), and the third group included infants who had ROP which required therapy (severe ROP). These groups were evaluated regarding birth weight, gestational age and mechanical ventilation requirement.

**Results:** Mean birth weight was 924.7g (550-1000g). Gestational age ranged between 25 to 30 weeks with a mean of 28.7 weeks. Among 114 babies, 39 (34.2%) did not have ROP. 75 (65.8%) had any ROP, of which 22 (19.3%) had therapy for threshold or rush disease. Babies with severe ROP had a significantly lower mean gestational age and birth weight (27.9 weeks, 865.4 g) than the ones who did not have ROP (28.9 weeks, 943.3 g) ( $p < 0.05$ ). In the severe ROP group mechanical ventilation requirement was significantly higher ( $p \leq 0.01$ ).

**Conclusion:** In developed countries the incidence of ROP and the requirement for ROP therapy is decreasing in even extremely low birth weight (<1000gr) babies. In our study which consisted of babies with 1000 g or less birthweight, the incidence of ROP and the need for ROP therapy was markedly high. With the improvement of NICU facilities, particularly with the regulation of supplemental oxygen therapy and monitorization, the development and progression of ROP may be decreased.

**Key Words:** Retinopathy of prematurity,  $\leq 1000$ g birth weight, gestational age, mechanical ventilation

## GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR), prematüre yenidoğanların gelişmekte olan retinal kan damarlarında gözlenen bir bozukluk olup, tamamen iyileşebilmekle birlikte, hafif miyopiden retina dekolmanı ve körlüğe kadar çeşitli sekeller bırakabilir (1). Multifaktöryel bir hastalık olan PR, düşük doğum ağırlıklı, preterm bebeklerde körlüğün en önemli nedenlerinden biridir.

PR patogeneğinde retinal immatürite, lokal iskemi ve neovaskülarizasyon yer alır (1). Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş düştükçe PR insidansı ve şiddeti artmaktadır (2). İmmatür retina, perinatal etkenlere ve oksidatif hasara karşı daha hassastır. Perinatal risk faktörleri arasında hipoksi, hiperoksi, hipokarbi, hiperkarbi, metabolik asidoz veya alkaloz, apne, kan transfüzyonları, sepsis, intraventriküler hemoraji, çoğul gebelik, hiperbillürubinemi, E vitamini eksikliği, parlak ışığa maruz kalma yer alır (3-5). Bunların tümü bebeği strese sokan ve hospitalizasyon sürecini instabil ve uzun kılan faktörlerdir. Bu faktörler, immatür retina varlığında PR gelişimini tetikler (1).

Prematüre retinopatisi ilk kez 1942'de tarif edilmiş, sonrasında destek oksijen kullanımının kısıtlanması ile 1950 lerde hemen hemen kaybolmuştur. 1970 ve 1980 lerde gelişmiş ülkelerde teknolojiye ilerlemeler giderek daha küçük bebeklerin yaşatılmasına olanak verirken, PR insidansı da paralel olarak yükselişe geçmiştir. Şimdilerde ise, gelişmiş ülkelerde PR insidansının ve te-

davi gereksiniminin azaldığını bildiren yayınlar göze çarparken (6-9), Latin Amerika ve Doğu Avrupa ülkeleri gibi, yenidoğan yoğunbakım şartlarına sahip olan, fakat kaynak ve uzmanlık eksikliği nedeniyle kan gazlarını ve diğer değişkenleri yeterince monitorize edemeyen orta gelirli ülkelerde, üçüncü bir PR epidemisi olasılığında bahsedilmektedir (10).

Son zamanlarda, gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı (<1000gr) bebeklerde bile PR insidansı ve tedavi gereksinimi oranlarının düştüğü göze çarpmaktadır (11-15). Bizim çalışmamızın amacı, kliniğimizde prematüre retinopatisi taraması için muayene edilen 1000 gram ve daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde PR sıklığını, tedavi gereksinimini ve destek oksijen kullanımının retinopati ve tedavi insidansına etkisini araştırmak, ve sonuçlarımızı gelişmiş ülkelerde yapılan çalışma sonuçları ile karşılaştırarak, ülkemizdeki durum ile ilgili bir fikir edinebilmektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kasım 1998 - Mart 2003 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen yaklaşık 1300 prematüre bebeğin kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Doğum ağırlığı 1000 gram ve daha düşük olup, düzenli izlemleri olan 114 bebek çalışma kapsamına alınmıştır. Doğum ağırlığı 1000 gramdan küçük olup, gestasyonel yaşı 30 haftadan büyük olan veya vaskülarizasyon tamamlan-

madan takipten çıkan 230 bebek çalışma dışı bırakılmıştır.

İlk retina muayenesi yoğun bakım ünitesinde veya göz hastalıkları kliniğinde dört ile altıncı haftalar arasında yapılmıştır. Pupilla dilatasyonu %2.5 fenilefrin ve %0.5 tropicamid damla ile sağlanmıştır. Binoküler indirekt oftalmoskopi yöntemi ile tüm retina 20D ve 40D lensler ile incelenmiş ve PR evrelemesi ICROP (16) sınıflamasına göre yapılmıştır. Bebekler retinopatinin evresine göre üç gün ile üç hafta arasında değişen sıklıkla çağrılmış ve muayeneleri tekrarlanmıştır. Retinal vaskülarizasyonu tamamlanan bebekler poliklinik izlemine alınmıştır. Eşik hastalık (zon 1 veya 2 de bitişik beş veya ayrı ayrı sekiz saat kadranında evre 3 artı hastalık) veya rush hastalığı (zon 1 de artı hastalık) saptanan olgulara tedavi endikasyonu verilmiştir.

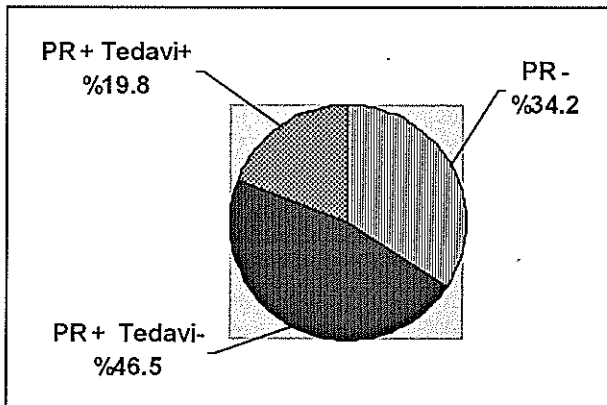
Bebekler üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta PR saptanmayan bebekler, 2.grupta PR saptanan fakat tedavi gerektirmeyen bebekler (hafif PR), üçüncü grupta ise PR saptanan ve tedavi gerektiren (ağır PR) bebekler yer almış; gruplar doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ve destek oksijen kullanımını açısından değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

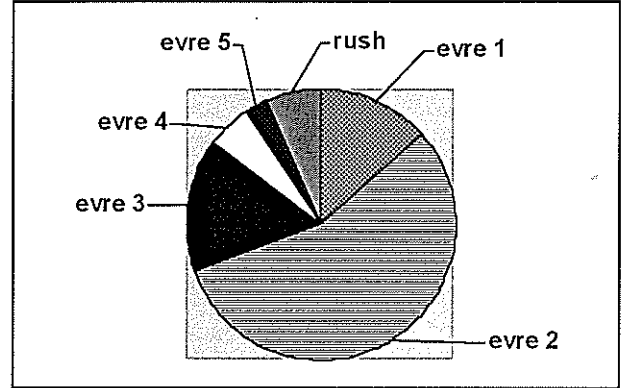
Bebeklerin doğum ağırlığı 550 ile 1000 gr arasında değişmekte olup ortalama 924.7 gr, gestasyonel yaş ise ortalama 28.7 hafta (25 - 30 hafta) olarak bulunmuştur. 114 bebekten 39'unda (%34.2) prematüre retinopatisine rastlanmazken, 75 (%65.8) bebekte prematüre retinopatisi saptanmış, 22'sinde (%19.3) eşik hastalık veya rush hastalığı nedeniyle tedavi endikasyonu verilmiştir (Tablo 1). Prematüre retinopatisinin evrelere göre dağılımı Tablo 2 de izlenmektedir.

PR saptanmayan bebeklerde ortalama doğum ağırlığı 943.3 gr iken ağır PR'li bebeklerde 865.4 gr olarak

Şekil 1. PR ve tedavi insidansları



Şekil 2. PR'nin evrelere göre dağılımı



bulunmuştur ( $p=0.011$ ). Gestasyonel yaş da doğum ağırlığı gibi ağır PR'li bebeklerde (27.9 hafta) PR olmayanlara (28.9 hafta) göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p=0.005$ ) (Tablo 3). Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına göre üç grupta PR görülme sıklığı Tablo 4 ve 5'de izlenmektedir.

Tablo 1. PR olmayan ve ağır PR olan bebeklerde doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş

	PR - (grup 1)	PR + Tedavi + (grup 3)	p
Doğum ağırlığı (gr)	943.3	865.4	0.011
Gestasyonel yaş (hafta)	28.9	27.9	0.005

Tablo 2. PR ve gestasyonel yaş ilişkisi;  $p \leq 0.025$

	< 28 hafta	28 - 30 hafta
PR -	2	37
PR + Tedavi -	4	49
PR+ Tedavi +	6	16
Toplam	12	102

Tablo 3. PR ve doğum ağırlığı ilişkisi;  $p \leq 0.05$

	<800 gram	800 - 1000 gram
PR -	4	35
PR + Tedavi -	8	45
PR+ Tedavi +	8	14
Toplam	20	94

Mekanik ventilasyon ile gruplardaki PR sıklığı arasındaki ilişki tablo 6'da görülmektedir.

**Tablo 4. PR ve mekanik ventilasyon ilişkisi;  $p \leq 0.01$**

	Mekanik ventilasyon (+)	Mekanik ventilasyon (-)
PR -	3	36
PR + Tedavi -	14	39
PR+ Tedavi +	14	8
Toplam	31	83

## TARTIŞMA

İmmatüritenin göstergeleri olan düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş PR gelişiminde en önemli risk faktörleridir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalara baktığımızda, genel PR sıklığı %3.8 ile %35.3 arasında değişmektedir (17-24). Buna karşılık, 1000 gramın altında doğan bebeklerdeki PR sıklıkları belirgin derecede daha yüksektir. 1000 gramdan küçük doğanlarda Gültaş ve arkadaşları PR oranını %44.5 olarak bildirirken (17), Bozkurt ve arkadaşları %63.6 (19), Özcan ve arkadaşları %66.7 olarak saptamışlardır (25). Bizim çalışmamızda 1000 gramdan küçük bebeklerde PR sıklığı %65.8 olarak bulunmuş, bebeklerin %19.3'ünde ağır PR nedeni ile tedavi endikasyonu doğmuştur. Ayrıca, doğum ağırlığı 800 gramdan az olan bebeklerde 800 - 1000 gr arasında olanlara göre (%40 - %15,  $p \leq 0.05$ ) ve gestasyonel yaşı 28 haftadan küçük olanlarda 28 - 30 hafta arası olanlara göre (%50 - %16,  $p \leq 0.025$ ) tedavi gerektiren ağır PR sıklığı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Destek oksijen kullanımının PR gelişimindeki rolünden birçok çalışmada bahsedilmiştir (26-28). Flynn, oksijen tedavisinin PR sıklığından çok şiddetini etkilediğini savunmuştur (28). Bizim çalışmamızda da bu görüş ile uyumlu olarak, mekanik ventilasyon kullanılmayan oranı özellikle tedavi gerektiren PR olan bebeklerde belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur. Mekanik ventilasyon, oksijeni yüksek basınç altında akciğerlere pompaladığı için belirli bir konsantrasyondaki oksijenin etkisini daha da artırabilir (27). Destek oksijen kullanımına getirilecek bazı düzenleme ve kısıtlamalar ile hiperoksi ve hipoksi-hiperoksi episodları engellenerek PR progresyonunu önlenabilir. Bunun için yenidoğan yoğun bakım ünitesi personelinin eğitimi çok önemlidir (7). Chow ve arkadaşlarının çalışmasında, destek oksijen kullanımı ve oksijen monitorizasyonu bazı kurallar çerçevesinde ye-

niden düzenlenmiş ve 5 yıl içinde PR insidansı %12.5 den %2.5'e, lazer tedavisi gereksinimi %4.5 den %0'a düşmüştür (7). Çalışmamızda 1000 gramdan küçük doğan bebeklerde genel prematüre retinopatisi insidansı (%65.8) ve tedavi gerektiren retinopati insidansı (%19.3), gelişmiş ülkelerde benzer hasta gruplarıyla yapılan bazı çalışmalara göre daha yüksektir: 1000 gramdan küçük doğan bebeklerde, sırasıyla PR oranı ve tedavi oranı Chiang ve arkadaşlarının (15) 1996-2000 yılları arasında yaptıkları çalışmada %33.2 ve %4.6, Bullard ve arkadaşlarının (6) 1995-96 yılları arasında yaptıkları çalışmada %55 ve %6.6, Hussain ve arkadaşlarının (12) 1989-1997 arasında yaptıkları çalışmada %46 ve %2.8 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda saptadığımız nispeten yüksek oranlar oksijen monitorizasyonundaki ve yoğun bakım şartlarındaki bazı eksiklikleri yansıttırabilir. Eşik hastalığa ulaşan bebeklerde görsel prognoz tedaviye rağmen iyi olmayabilir. Bu nedenle eşik hastalık gelişiminin önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde destek oksijen kullanımında ülkemizde de bu yönde düzenlemelerin yaygınlaşması ile eşik hastalık gelişimi azaltılabilir.

Gelişmiş ülkelerde PR insidansı ve tedavi gereksinimi azalmaktadır. Çalışmamızda, aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı (extremely low birth weight) bebeklerde (<1000 gr) PR insidansı ve tedavi gerektirme oranı oldukça yüksek olarak bulunmuştur. Ülkemizde benzer hasta gruplarında yapılan çalışmalarda da yüksek oranlar tespit edilmiştir. Bu bebeklerin PR açısından taranması erken teşhis ve tedavi için büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, yenidoğan yoğun bakım şartlarının iyileştirilmesi, özellikle oksijen tedavisi ve monitorizasyonuna getirilecek düzenlemeler, PR gelişimi ve progresyonunu azaltabilir.

## KAYNAKLAR

1. Phelps DL: Retinopathy of prematurity. *Pediatric Clinics of North America* 1993; 40(4): 705-13
2. The cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group: Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98:1628-40
3. Darlow BA, Horwood LJ, Clemett RS: Retinopathy of prematurity: Risk factors in a prospective population-based study. *Pediatric Perinatal Epidemiology* 1992; 6:62
4. Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW ve ark: Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980; 65:1096-100
5. Shohet M, Reisner SH, Kricler R ve ark: Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983; 72:159-63

6. Bullard SR, Donahue SP, Feman SS: The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS* 1999; 3:46-52
7. Chow LC, Wright KW, Sola A: Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003; 111(2): 339-45
8. Todd DA, Kennedy J, Cassell C ve ark: Retinopathy of prematurity in infants <29 weeks' gestation at birth in New South Wales from 1986-92. *J Pediatr Child Health* 1998; 34:32-6
9. Hussain N, Clive C, Bhandari V: Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999; 104(3):e26
10. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M ve ark: Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997; 350:12-14
11. The Italian ROP study group: Italian multicenter study on retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 939-43
12. Hussain N, Clive C, Bhandari V: Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999; 104(3):e26
13. Yu VY, Lim CT, Downe LM: A 12-year experience of retinopathy of prematurity in infants less than or equal to 28 weeks gestation or less than or equal to 1000 g birthweight. *J Paediatr Child Health* 1990; 26(4):205-8
14. Keith CG, Doyle LW: Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1995; 95:42-5
15. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB: Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000. *Ophthalmology* 2004; 111:1317-25
16. Committee for the classification of ROP: An international classification of ROP. *Arch Ophthalmol* 1984; 105:906-12
17. Gültan E, Kutluk S, Önder F ve ark: Prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. *Ret Vit* 1996; 3:619-24
18. Demirkol M, Can G, Çokuğraşır A, Öngör E: Prematürelde retinopati riskinin araştırılması. *Tıp Fakültesi Mecmuası* 1989; 52:662-5
19. Bozkurt N, Anveriazzer M, Ögüt MS ve ark: Prematüre retinopatisi, risk faktörleri ve takip sonuçları. *T Oft Gaz* 1999; 24:149-56
20. Ziyilan Ş, Ulaşan S, Çamurlu SE ve ark: Prematür retinopatisi risk faktörleri: oksijen, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı. *MN Oftalmoloji* 2000; 7(3): 263-7
21. Kulaçoğlu DN, Sertöz AD, Ateş O, Baykal O: Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret Vit* 2005; 13(1):33-7
22. İlkkan DY, Vural M, Karaçorlu M ve ark: Prematüre bebeklerde retinopati taraması: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi verileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44(2):122-7
23. Afrashi F, Erakgün T, Menteş J, Akkın C: Prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi tarama sonuçları. *T Oft Gaz* 2005; 35(2):150-4
24. Ergin H, Kılıç İ, Yıldırım C ve ark: Prematüre bebeklerde retinopati sıklığı ve risk faktörlerinin araştırılması. *Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 6(3):91-4
25. Özcan A, Soylu M, Demircan N ve ark: Prematüre retinopatisi gelişiminde risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *T Oft Gaz* 1997; 27:290-4
26. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE ve ark: PaO2 levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977; 60:655-68
27. Lucey JF, Dangman B: A re-examination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984; 73:82-96
28. Flynn JT, Bancalari E, Bawal R ve ark: Retinopathy of prematurity: a randomized prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology* 1987; 94:630-7