

# Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerde Prematüre Retinopatisi: Serum Vitamin A Düzeyi ve Klinik Parametrelerin Etkisinin Araştırılması

## *Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants: Effects of Serum Vitamin A and Clinical Parameters*

Esra Arun Özer, Özlem Sivaslı Gül\*, Gamze Men\*\*, Ekrem Talay\*\*, Sümer Sütçüoğlu, Ali Kanık, Ebru Türkoğlu, Zela Kahramaner, Hese Coşar, Aydın Erdemir, Işın Yaprak\*

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

\*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

\*\*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, İzmir, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Prematüre retinopatisi (ROP), düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan proliferatif vasküler hastalıktır. ROP patogenezi karmaşıktır ve gelişen retina serbest radikallerin oksidatif hasarını patogeneizde rol oynayabilir. Çalışmada gebelik yaşı  $\leq 32$  hafta ve doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gram prematüre bebeklerde vitamin A düzeyi ve klinik parametrelerin ROP gelişimi ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Yenidoğan Kliniği'ne yaşamın ilk 24 saati içinde başvuran, gebelik yaşı  $\leq 32$  hafta, doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gram, major konjenital anomalisi ve doğumsal metabolik hastalık bulunmayan, kan veya kan ürünü ile transfüze edilmemiş olgularda serum vitamin A düzeyi yüksek basınçlı lipid kromatografi yöntemi ile ölçüldü. Bir aylık olduklarında ROP açısından muayene edilen olgular, herhangi bir evrede ROP saptanan ve ROP saptanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grubun serum vitamin A düzeyi ile cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, gebelik yaşı, yatış ve oksijen tedavisi süresi, çoğul gebelik, preeklampsi, PDA, sepsis ve intrakranial kanama arasındaki istatistiksel ilişkiyi Mann-Whitney U ve ki-kare testleri ile karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** Çalışma grubunu oluşturan ortalama gebelik yaşları  $29,2 \pm 2,0$  hafta, ortalama doğum ağırlıkları  $1287 \pm 197$  gram toplam 52 preterm bebeğin %48' inde herhangi bir evrede ROP saptanırken, ortalama serum vitamin A düzeyi  $0,56 \pm 0,45$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulundu. Kırkdört olguda (%84) vitamin A düzeyi normal değer altında ( $< 0,7$   $\mu\text{mol/L}$ ), 17 olguda (%32,7) ise aşırı düşük ( $< 0,35$   $\mu\text{mol/L}$ ) olduğu görüldü. ROP saptanan ve saptanmayan hastaların ortalama serum vitamin A düzeyleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermezken, ortalama doğum ağırlığı, gebelik yaşı, çoğul gebelik hastanede yatış ve oksijen tedavisi süresi açısından gruplar arası anlamlı istatistiksel fark bulundu.

**Tartışma:** Düşük doğum ağırlıklı, ağır preterm bebeklerde ROP'un daha sık görüldüğü, hastanede yatış ve oksijen tedavisi süresi ile çoğul gebeliklerin ROP sıklığını arttırdığı, bununla beraber serum vitamin A düzeyi düşüklüğünün ROP gelişiminde rol oynamadığı saptanmıştır. (*Turk J Ophthalmol* 2011; 41: 309-13)

**Anahtar Kelimeler:** Prematürite, prematüre retinopatisi, vitamin A

### Summary

**Purpose:** Retinopathy of prematurity (ROP) is a proliferative vascular disease which affects premature newborns and occurs during vessel development. The pathogenesis of ROP is complex and includes oxidative damage to the developing retina. The aim of this study was to evaluate the relationship of ROP with serum vitamin A levels and clinical parameters in infants with a gestational age of  $\leq 32$  weeks and birth weight of  $\leq 1500$  grams.

**Material and Method:** Newborns admitted to Newborn Intensive Care Unit within the first 24 hours of life, with gestational age  $\leq 32$  weeks, birth weight  $\leq 1500$  grams, without any major congenital anomalies, inborn error of metabolism or prior history of blood/blood products transfusion were included in the study. The patients were divided into two groups, ROP (+) and ROP (-), according to the presence of ROP at any stage. Serum vitamin A levels and gender, type of delivery, birth weight, gestational age, duration of hospitalization and oxygen supply, multiple gestation, preeclampsia, PDA, sepsis and intraventricular hemorrhage of the groups were compared with Mann-Whitney U and chi-square tests.

**Results:** The mean gestational age of these infants was  $29.2 \pm 2.0$  weeks and the mean birth weight was  $1287 \pm 197$  grams. ROP was diagnosed in 48% of infants and the mean serum vitamin A level was  $0.56 \pm 0.45$   $\mu\text{mol/L}$ . In 44 cases (84%), vitamin A level was determined low ( $< 0.7$   $\mu\text{mol/L}$ ) and was extremely low ( $< 0.35$   $\mu\text{mol/L}$ ) in 17 cases (32.7%). There was no significant difference between the ROP (+) and ROP (-) groups in terms of vitamin A levels. There was a statistically significant difference between the groups in terms of birth weight, gestational age, multiple gestation, duration of hospitalization and oxygen supply.

**Discussion:** Our results suggest that low birth weight, small gestational age, duration of hospitalization, oxygen exposure time and multiple gestation may increase the risk of ROP, while serum vitamin A level was not found to be associated with ROP in the present study. (*Turk J Ophthalmol* 2011; 41: 309-13)

**Key Words:** Prematurity, retinopathy of prematurity, vitamin A

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Esra Arun, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 469 69 69 E-posta: esra.arun@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 02.08.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.05.2011

## Giriş

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre bebeklerin vaskülarizasyonu henüz tamamlanmamış retinalarında görülen, erken dönemde tanınıp gerekli önlemler alınmazsa körlükle sonuçlanabilen oksidan hasar hastalığıdır. Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde artan teknik gelişmeler sonucu daha fazla sayıda çok küçük prematüre bebeğin yaşatılabiliyor olması nedeniyle görülme sıklığı artmıştır. Günümüzde ROP, çocukluk çağında edinsel görme kaybının en sık nedenidir.<sup>1,2</sup> Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı küçüldükçe ROP gelişme riski artmaktadır. 1000-1250 gram arasında olan bebeklerin %47'sinde, 750 gramdan küçük olan bebeklerin %90'ında, 28 haftadan erken doğan bebeklerin %83'ünde ve 31 haftadan küçük olan bebeklerin %30'unda çeşitli derecelerde ROP saptanmıştır.<sup>3-5</sup> Ortaya çıkış zamanı, genellikle preterm bebeklerin erken yenidoğan döneminde karşılaştıkları ağır sorunlara karşı verdikleri yaşam savaşının sonlandığı dönemdir ve gerek ailelerde gerekse de yoğun bakım ekibinde ağır duygusal ve psikolojik yük oluşturur.

Günümüzde doğum ağırlığı 1500 gram ve altında ve/veya gestasyonel yaşı 30 hafta ve altında olan her preterm bebeğin postkonsepsiyonel 31-33 hafta veya doğum sonrası 4-6 haftalar arasında (hangisi erkense) ROP açısından deneyimli bir göz hekimi tarafından muayene edilmesi görüşü kabul edilmiştir.<sup>3-5</sup> Erken tanı ve tedavi ile kalıcı sekellerin önlenmesi mümkündür.

A vitamini türevleri olan retinal (retinaldehit) ve retinolün görme fizyolojisinde önemli rolü vardır. Retinal, pigment epiteline geçerek retinol şekline girer. Retinol, karanlıkta fotoreseptörlere retinal şeklinde geri dönerek opsin ile birleşip rodopsini oluşturarak karanlıkta görmeyi sağlar. Retinol canlılarda görme ve üreme fonksiyonlarının yanısıra antioksidan etkileri ile epitel dokunun diferansiyasyonu ve mukus sekresyonunda rol oynar. Retinoidler hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve hücre diferansiyasyonunun indüksiyonu yanında bunlardaki dengesizliği düzenlemede de etkilidirler.<sup>6</sup>

Bu çalışmanın amacı, ROP gelişimi açısından riskli olduğu bilinen gebelik yaşı 32 hafta ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan, ağır prematüre bebeklerde erken yenidoğan dönemindeki serum vitamin A düzeyleri ile ROP gelişimini incelemek ve cinsiyet, doğum şekli, hastanede yatış ve oksijen tedavisi süresi, sepsis, patent duktus arteriosus (PDA) ve intrakranial kanama ile ROP arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

### Etik Kurul Onayının Alınması

Çalışmanın etik açıdan uygunluğuna dair karar, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından oy birliği ile alınmıştır. Çalışmaya dahil olan hastaların yakınlarından aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışmada Helsinki Bildirgesi kurallarına uyulmuştur.

### Çalışma Grubunun Oluşturulması

Prospektif olarak düzenlenen bu çalışmada, TC Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği'ne 1 Ocak 2007 ile 30 Eylül 2007 tarihleri arasında gebelik yaşı 32 hafta ve altında, doğum ağırlığı 1500 gramın altında olup, ilk 24 saat içinde kliniğe yatırılan olgular çalışma grubu olarak alındı. Major konjenital anomalisi bulunan olgular, doğumsal metabolik hastalık tespit edilen hastalar, serum vitamin A düzeyi tayini amacıyla kan alınmadan önce kan veya kan ürünü ile transfüze edilmiş olgular, prematüre retinopatisi için muayenesi yapılmadan kaybedilen ya da muayenesi başka merkezde yapılan olgular çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

### Hastalarla İlgili Klinik Verilerin Toplanması

Hastaların yatış ve izlem dosyalarından antenatal ve perinatal döneme ait öyküleri, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, doğumda uygulanan canlandırma işlemleri, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, çoğul gebelik durumu ve hastanede yatış süresi kaydedildi. Ayrıca hastaların Yenidoğan Kliniğinde yattıkları süre içinde toplam oksijen tedavisi alma süresi (gün), mekanik ventilasyon ve nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulanma durumu, transfüzyon gereksinimi de kaydedildi. Yatışı sırasında hastalarda sepsis, PDA ve intrakraniyal kanama tanısı alma durumu da değerlendirildi.

### Prematüre Retinopatisi Taraması ve Değerlendirilmesi

Postnatal 30. günde tüm bebekler ROP açısından binoküler indirekt oftalmoskopi ile tek bir oftalmolog tarafından muayene edildi. Oftalmolog hastaların serum vitamin A düzeyleri açısından bilgilendirilmedi. ROP muayenesi sonrasında olgular herhangi bir evrede ROP saptanan ve ROP saptanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. ROP saptanan hastalar, muayene bulgularına göre gereken sıklıkta kontrol edildiler. Kontrolde lazer tedavisi gerektiren olgular ve tedavi olmaksızın kendiliğinden gerileyen vakalar olmak üzere tekrar gruplandırıldılar.

### Örneklerin Toplanması ve Serum Vitamin A Düzeyinin Ölçülmesi

Çalışmaya alınan olgulardan, postnatal 48. saatini dolduran ve kliniğin protokolüne göre rutin testleri için kan alınması gereken hastalardan kan alma işlemi sırasında 2 cc venöz kan, düz tüpe alınarak 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 2 cc'lik ependorf tüplere alınarak -200C'de, ışıktan korunmak için alüminyum folyoya sarılarak saklandı.

Saklanan serumlar serum vitamin A düzeylerinin saptanması için, ölçüm yapacak laboratuvara (T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı) uygun koşullarda, kuru buz eşliğinde ve 24 saat içinde kargo ile nakledildi. Vitamin A düzeyi, yüksek basınçlı sıvı kromatografi (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile ölçüldü.

### İstatistiksel Değerlendirme

Serum vitamin A düzeyi ile kaydedilen parametreler arasındaki istatistiksel ilişkiyi ortaya koymak için, tek değişkenli analiz yöntemleri olan Mann-Whitney U ve ki-kare testleri yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 alındı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 13.0 istatistik programında yapıldı.

### Bulgular

Çalışmaya Ocak 2007 ile Eylül 2007 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği'ne yatırılan, çalışma kriterlerine uygun toplam 52 preterm bebek alındı. Olguların ortalama gebelik yaşları  $29,2 \pm 2,0$  hafta olup, ortalama doğum ağırlıkları  $1287 \pm 197$  gram idi. Hastaların 28'i kız (%53,8), 24'ü erkek (%46,2) bebeklerdi. Çoğul gebelik 13 (%25) bebekte olup, 29 (%55,8) olgu sezeryan ile doğmuştu. Çalışma grubu olgularında ortalama hastanede yatış süresi  $27,6 \pm 13,2$  gün olarak hesaplandı. Perinatal risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde, çalışma grubundaki olguların 8'inde (%15,4) gebelik sırasında preeklampsi varlığı, 22'sinde (%42,3) erken membran rüptürü ve 2 (%3,8) olguda maternal diyabet öyküsü bulunmakta idi. Nihai değerlendirme sonrasında çalışma grubunu oluşturan çok düşük doğum ağırlıklı toplam 52 preterm bebeğin 25'inde (%48) herhangi bir evrede ROP saptandı.

Çalışma grubunu oluşturan olgularda 1. ve 5 dakika Apgar skorları median değerleri 6 ve 8 olarak hesaplandı. Olguların 8'inde (%15,4) 5. dakika Apgar skoru 7 puanın altında bulundu. Hastaların %34,6'sı (18 bebek) doğumda canlandırma gereksinimi göstermişti. Yenidoğan Kliniği'nde izlemleri sırasında olguların 24'ü (%46,2) küvöz içi oksijen tedavisi alırken, 16 olgu (%30,8) mekanik ventilasyon gereksinimi, 7 olgu ise nazal CPAP ile solunum desteği almıştı. Olguların 26'sı (%50) yatışları sırasında transfüze edilmiş, 28 (%53,8) hastaya sepsis tanısı ile antibiyoterapi verilmiştir. Çalışma grubunda PDA ve intrakraniyal kanama sıklığı sırasıyla %5,8 (3) ve %15,4 (8) olarak saptandı.

Çalışma grubunu oluşturan olguların ortalama serum vitamin A düzeyi  $0,56 \pm 0,45$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulundu. Gebelik yaşlarına göre 3 gruba ayrılan olgularda ortalama serum vitamin A düzeyleri 30-32. hafta arası bebeklerde  $0,49 \pm 0,17$   $\mu\text{mol/L}$ , 28-29. hafta arası bebeklerde  $0,49 \pm 0,20$   $\mu\text{mol/L}$  ve 27. gebelik haftasından daha küçük olanlarda  $0,64 \pm 0,63$   $\mu\text{mol/L}$  olarak saptandı. Her 3 grupta da vitamin A düzeyleri düşük olarak değerlendirildi.

Tablo 1'de ROP saptanan ve saptanmayan olguların genel özellikleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında doğum şekli ve cinsiyet açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. ROP saptanan olguların ortalama doğum ağırlığı  $1220 \pm 213$  gram iken, ROP saptanmayan olgularda  $1349 \pm 160$  gram ola-

rak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,02$ ). ROP saptanan olguların ortalama gebelik yaşı ve hastanede yatış süresi açısından da anlamlı istatistiksel farklılık bulundu (p değerleri sırasıyla 0,03 ve 0,005). ROP saptanan 25 olgunun 10'u, saptanmayan 27 olgunun ise 3'ü çoğul gebelik idi. Çoğul gebelik açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ( $p=0,02$ ).

Perinatal ve postnatal risk faktörleri açısından ROP saptanan olgular ROP olmayan olgularla karşılaştırıldığında, gruplar arasında doğumda canlandırma gereksinimi, ortalama hemoglobin düzeyleri, sepsis, PDA ve intrakraniyal kanama gelişimi anlamlı istatistiksel farklılık yaratmazken, hastaların ortalama oksijen tedavisi alma süresi ROP saptanan olgularda diğer gruba kıyasla anlamlı derecede uzun bulundu ( $p=0,01$ ).

Çalışma grubundaki sadece 8 olguda vitamin A düzeyi normal sınırlarda olup, 44 olguda (%84) vitamin A düzeyi normal değer olan  $0,7$   $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında bulunmuştur. Ayrıca 17 olguda (%32,7) vitamin A düzeyi aşırı düşük olarak tespit edilmiştir ( $<0,35$   $\mu\text{mol/L}$ ). Tablo 2'de serum vitamin A düzeyi ile ROP gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Gebelik yaşlarına göre üç gruba ayrılan olgulardan ROP saptanan ve saptanmayanların ortalama serum vitamin A düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı.

Çalışmaya alınan olgulardan 25'inde (%48) ROP saptandı. Bu olguların 6'sı kız, 7'si erkek 13'üne lazer ile fotokoagülasyon uygulandı. Lazer fotokoagülasyon tedavisi alan olguların serum vitamin A düzeyleri incelendiğinde 1 hastada normal düzeyde ( $>0,7$   $\mu\text{mol/L}$ ), 8 hastada düşük düzeyde ( $0,35-0,69$   $\mu\text{mol/L}$ ), 4'ünde ise aşırı düşük olduğu ( $<0,35$   $\mu\text{mol/L}$ ) saptandı.

**Tablo 1.** ROP Gelişimi ile ilişkili klinik parametrelerin karşılaştırılması

Özellik	ROP (+) (n=25)	ROP (-) (n=27)	P
Cinsiyet (kız / erkek)	13 / 12	15/12	>0,05
Doğum Şekli (normal / sezeryan)	9 / 16	14/13	>0,05
Gebelik Yaşı (hafta)*	$28,9 \pm 2,3$	$30,1 \pm 1,5$	0,03
Doğum Ağırlığı (gram)*	$1220 \pm 213$	$1349 \pm 160$	0,02
Yatış Süresi (gün)*	$33,2 \pm 14,1$	$22,5 \pm 10,2$	0,005
Çoğul Gebelik	10	3	0,02
Oksijen Süresi (gün)*	$15,1 \pm 12,1$	$8,4 \pm 9,1$	0,018
Preeklampsi	4	4	>0,05
Erken membrane rüptürü	11	11	>0,05
Maternal Diyabetes Mellitus	0	2	>0,05
Sepsis	16	12	>0,05
PDA	2	1	>0,05
İntrakraniyal kanama	5	3	>0,05

\*Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma cinsinden verilmiştir

## Tartışma

Neonatoloji alanında artan hızlı gelişimle birlikte, günümüzde daha fazla sayıda ve daha erken doğmuş preterm bebekler yaşatılmaktadır. Preterm bebeklerde sağ kalımın artması yanısıra, sekelli yaşayan bebeklerin sayısında da önemli artışlar olmaktadır. Preterm bebeklerin en önemli morbiditelerinden olan prematüre retinopatisi, hastanın uzun dönemde bilişsel ve nörogelişimsel prognozunu da etkileyebilen, aileler ve yenidoğan ekibi üzerinde önemli üzüntüye yol açan bir klinik durumdur. Daha fazla sayıda küçük preterm bebeklerin yaşatılıyor olması, ROP insidansını da artırmıştır.<sup>7</sup>

Prematüre retinopatisi, çocukluk çağında körlüğün en başta gelen sebeplerindendir ve gelişmiş ülkelerde çocukluk çağındaki körlüğün %10' unu oluşturur.<sup>7</sup> Erken tanı ve tedavi ile önlenilebilir bir hastalık olması ROP tarama programlarının önemini arttırmıştır. ROP, vaskülarizasyonu tamamlanmamış retinada gelişen bir hastalık olduğundan ROP gelişiminde en başta yer alan risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve erken gebelik yaşdır.<sup>8,9</sup> Amerikan Pediatri Akademisi, ROP taraması ile ilgili 2006 yılında yayınladığı kılavuzunda gebelik yaşı 32 haftadan küçük veya doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan tüm bebeklerin postkonsepsiyonel<sup>31-33</sup> haftada ROP açısından muayene edilmesini önermiştir. Aynı yıl kılavuzda gebelik yaşının 30 hafta olması gerektiği ancak 30 haftadan büyük bebeklerde de klinik kuşku olduğu takdirde ROP muayenesinin yapılması gerektiğini bildirmiştir<sup>10</sup>. Ülkemizden yayınlanan, ROP taraması ile ilgili pek çok yayında da taramanın 32-34. gebelik haftasından küçük bebeklerde yapıldığı bildirilmektedir.<sup>2-3</sup> Kliniğimizde uygulanan protokolde, gebelik yaşı 34 hafta ve altında olan ya da doğum ağırlığı 1500 gramın altında tüm bebekler postnatal 1. ayda ROP muayenesi olmaktadır. Çalışmaya, ROP saptanması açısından yüksek riskli olduğu düşünülen, 32. gebelik haftasının altında ve doğum ağırlığı 1500 gramdan daha düşük bebekler alınmıştır.

Vitamin A gerek fetus gerekse yenidoğan bebeklerin normal gelişimi için önemli mikronutrientlerdendir. Term bebeklerde annede A vitamini eksikliği olmadıkça vitamin A eksikliği görülmez. Çünkü term bebeklerde, intrauterin

dönemde anneden geçen vitamin A nedeni ile depoları yeterince dolmaktadır.<sup>11,12</sup> Ancak pretermelerde vitamin A depoları henüz dolmadan doğum olup, transplasental geçişin doğum sonrası kesilmesi ile vitamin A düzeyinin yetersiz olduğu bildirilmektedir. Gestasyonel yaşla serum vitamin A değerleri arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>12</sup> Ayrıca preterm bebeklerde gastrointestinal sistemin immatür oluşu dolayısı ile yağ sindirimi ve dolayısı ile yağda eriyen vitaminlerin absorpsiyonu da bozulmuştur.<sup>13</sup>

Prematüre retinopatisinin patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. VEGF' nin embriyogenez sırasında ki normal anjiyogenezde ve doğum sonrasında patolojik koşullarda retinanın anormal neovaskülarizasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>9</sup> VEGF ve ROP arasındaki ilişkinin ortaya konması ile ROP' un önlenmesi ve tedavisine ilişkin çok sayıda ilaç ve benzeri uygulamalar denemiştir.<sup>9</sup> Retinoik asidin fibroblast growth faktör-1 ve 2, platelet-derived growth faktör, transforming growth faktör beta-1, interlökin-8 ve VEGF gibi angiogenik faktörleri inhibe ederek antiangiogenik etkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup> Pal ve ark,<sup>13</sup> retinoik asidin VPF/VEGF (vasküler proliferatif faktör/vasküler endotelial büyüme faktörü) tarafından indüklenen mikrovasküler geçirgenliği ve angiogenesisi selektif olarak etkilediğini bildirmiştir. Deneysel çalışmalarda ROP modelinde, retinoik asidin VEGF ekspresyonunun azalttığı gösterilmiş, bu nedenle ROP' un önlenmesinde vitamin A'nın kullanılabileceği öne sürülmüştür.<sup>13</sup>

Preterm bebeklerin önemli morbiditelerinden olan bronkopulmoner displazi (BPD), ROP ile benzer şekilde oksidan hasar ve anormal angiogenezis ile birlikteliği olan bir hastalıktır. Deneysel çalışmalarda retinoik asidin BPD üzerine koruyucu etkinliği gösterilmiştir.<sup>11,14</sup> Vitamin A desteği verilen olgularda, BPD sıklığının azaldığı, aynı şekilde ROP insidansında da azalma eğilimi olduğu bildirilmiştir.<sup>11,14,15</sup> Haftada üç kez 10.000 IU intramusküler A vitamini verilen ileri derecede düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda eşik ROP sıklığı belirgin olarak azalmıştır.<sup>11,16</sup> Ayrıca iki çalışmada A vitamini plazma düzeylerindeki düşüklük ile ROP gelişimi arasında ilişki bulunmuştur.<sup>15</sup> Çalışma grubumuzdaki olguların ortalama serum vitamin A düzeyi 0,55±0,46 µmol /L (median 0,43 µmol /L) olup, düşük düzeydedir. Çalışma grubundaki sadece 8 olguda vitamin A düzeyi normal sınırlarda olup, 44 olguda (%84) vitamin A düzeyi normal değer olan 0,7 µmol/L'nin altında bulunmuştur. Ayrıca 17 olguda (%32,7) vitamin A düzeyi aşırı düşük olarak tespit edilmiştir (<0,35 µmol /L). Bu durumun, çalışma grubumuzdaki yüksek ROP sıklığına katkıda bulunabileceği düşünülmüş olsa da ROP saptanan olgularla saptanmayan olgular arasında vitamin A düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Gebelik yaşlarına göre gruplandırılan olgularda da vitamin A düzeyi ile ROP gelişimi açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum, çalışma grubumuzdaki olgu sayısının az oluşu ile iliş-

**Tablo 2.** ROP'li olgularda gebelik yaşına göre vitamin A düzeylerinin karşılaştırılması

Gebelik Yaşı (hafta)	Vitamin A (µmol/l) ROP (+)	Vitamin A (µmol/l) ROP (-)	P
30-32*	0,58±0,37	0,68±0,76	>0,05
28-29*	0,53±0,18	0,45±0,22	>0,05
≤ 27*	0,49±0,17	-	-

\*Değerler ortalama ± standart sapma cinsinden verilmiştir

kili olabileceği gibi, hastalarda vitamin A düzeyinin postnatal 72 saat içinde alınan kanlarda çalışılmış olması ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Antenatal ve postnatal kortikosteroidlerin preterm bebeklerde plazma retinol konsantrasyonunu anlamlı oranda arttırdığı gösterilmiştir.<sup>2,17</sup> Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, steroide yanıt olarak karaciğerdeki depoların salınım ile serum retinol düzeylerinin hızla arttığı gösterilmiştir.<sup>17</sup> Doğum öncesi steroid uygulanan preterm bebeklerde ve doğum sırasındaki kortikosteroid deşarjından dolayı erken dönemde serum vitamin A düzeylerinin arttığı, bu nedenle erken dönemdeki serum düzeylerinin preterm bebeklerde vitamin A eksikliğinin belirlenmesinde yeterli olmayabileceği speküle edilebilir. Ayrıca, vitamin A'nın bebekler arasında farklı farmakokinetik özelliklerinden dolayı, plazma düzeylerinin tek başına vitamin A eksikliğinin varlığı ve derecesini belirlemede yeterli olmayabileceği, taşıyıcı protein olan retinol bağlayıcı protein düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi gerekebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda yer alan olgularda antenatal steroid uygulanma durumu ve retinol bağlayıcı protein düzeyleri değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, önemli bir morbidite olan ROP'un düşük doğum ağırlıklı, ağır preterm bebeklerde görüldüğü, hastanede yatış ve oksijen tedavisi süresi ile çoğul gebeliklerin ROP sıklığını arttırdığı, bununla beraber serum vitamin A düzeyi düşüklüğünün ROP gelişiminde rol oynamadığı saptanmıştır. ROP gelişimi açısından yüksek riskli olgularda, vitamin A desteğinin gerekliliğinin, gerekli ise optimal doz ile sürenin belirlenmesi amacıyla daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

## Kaynaklar

1. The Fetus and the Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company; p. 519-640.
2. Sarıcı Ü, Mutlu M, Altınsoy İ. [Retinopathy of prematurity]. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51:51-61.
3. Özkan H, Köksal N. [Retinopathy of prematurity]. Güncel Pediatri. 2005;3:24-8.
4. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcome at 10 years. Arch Ophthalmol. 2001;119:1110-8.
5. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-Year Outcomes Following Threshold Retinopathy of Prematurity Final Results From the Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 2005;123:311-8.
6. Coşkun T. [Vitamins]. Katkı Pediatri Dergisi 2003;3-4:357-64.
7. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey MA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. Br J Ophthalmol. 2002;86:696-700.
8. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Semin Neonatol. 2003;8:469-73.
9. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis. 2007;10:133-40.
10. 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. 2006;117:572-6.
11. Mactier H, Weaver LT. Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2005;90:103-8.
12. Yolar L, Karatekin G, Nuhoğlu A. [Serum vitamin A and carotene levels in preterm neonates with respiratory distress syndrome]. Bakırköy Tıp Dergisi. 2005;1:95-8.
13. 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.
14. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MT. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr. 1987;111:269-77.
15. Inder TE, Graham PJ, Winterbourn CC, Austin NC, Darlow BA. Plasma vitamin A levels in the very low birth weight infant: relationship to respiratory outcome. Early Hum Dev. 1998;52:155-68.
16. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. J Pediatr. 2003;142:656-61.
17. Console V, Gagliardi L, De Giorgi A, De Ponti E. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. Acta Biomed Ateneo Parmense. 1997;68:75-9.