

Agresif Posterior Prematüre Retinopatisi Risk Faktörleri*

Risk Factors For Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity

Mehmet Ali ŞEKEROĞLU¹, Emre HEKİMOĞLU², Ahmet Yağmur BAŞ³, Nihal DEMİREL³

ÖZ

Amaç: Prematüre retinopatisi nedeniyle lazer fotokoagülasyon uygulanan prematüre bebeklerin klinik ve demografik özellikleri incelenerek agresif posterior prematüre retinopatisi (APROP) gelişimi için risk oluşturan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prematüre retinopatisi tanısıyla transpupiller diod lazer fotokoagülasyon uygulanan prematüre bebeklerin kayıtları retrospektif olarak incelenerek gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, APGAR 1. ve 5. dakika skorları, doğum şekli, cinsiyet, çoğul gebelik, preeklampsi, maternal diyabet, erken membran rüptürü, ablatisi plasenta, kan transfüzyonu ihtiyacı, klinik sepsis, respiratuar distres sendromu, nekrotizan enterokolit, intrakranial kanama, hidrosefali ve yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması gibi maternal ve bebeğe ait muhtemel risk faktörleri kaydedildi. Eşik hastalık veya yüksek riskli eşik öncesi hastalık nedeniyle lazer tedavisi uygulanan bebekler Grup 1, APROP nedeniyle tedavi uygulanan bebekler ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Ortalama gestasyonel yaşı 27.4 ± 2.2 (23-34) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 991.7 ± 277.4 (570-2250) gr olan 127 hastadan 101'inin (%79.5) Grup 1, 26'sının (%20.5) ise Grup 2'de yer aldığı izlendi. APROP nedeniyle lazer tedavisi uygulanan bebeklerin gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, APGAR 1. ve 5. dakika skorlarının daha düşük, respiratuar distres sendromu ve klinik sepsis sıklığı ile kan transfüzyonu ihtiyaçlarının da daha yüksek olduğu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi.

Sonuç: APROP gelişimi için bilinen en önemli risk faktörleri küçük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığıdır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilen APGAR skorları, kan transfüzyonu ihtiyacı, respiratuar distres sendromu ve klinik sepsis sıklığı gibi diğer muhtemel risk faktörlerinin hastalık gelişimi için bağımsız risk faktörleri mi yoksa prematürite ile ilişkili eşlik eden faktörler mi olduğuna karar verebilmek güçtür.

Anahtar Kelimeler: Agresif posterior prematüre retinopatisi, doğum ağırlığı, gestasyonel yaş.

ABSTRACT

Purpose: To establish risk factors for aggressive posterior retinopathy of prematurity (APROP) by investigating clinical and demographical characteristics of premature infants who were treated with laser photocoagulation for retinopathy of prematurity (ROP).

Materials and Methods: Medical records of premature infants who were treated with transpupillary diode laser photocoagulation were reviewed for gestational age, birthweight, APGAR 1 and 5 scores, mode of delivery, sex, multiple pregnancy, preeclampsia, maternal diabetes, early membrane rupture, ablatio placenta, blood transfusion, clinical sepsis, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, intracranial hemorrhage, hydrocephalus and in-vitro fertilisation. The infants who were treated for threshold or high-risk prethreshold ROP were categorized in group 1 and those with APROP were in group 2.

Results: Of the 127 infants with a mean gestational age of 27.4 ± 2.2 (23-34) weeks and a birthweight of 991.7 ± 277.4 (570-2250) grams, 101 (79.5%) were classified in group 1 and 26 (20.5%) in group 2. Gestational age, birthweight, APGAR 1 and 5 scores were lower; and the need for blood transfusion, respiratory distress syndrome and clinical sepsis frequencies were higher for the infants with APROP. These differences were statistically significant.

Conclusion: Small gestational age and low birthweight are most significant risk factors for APROP. It is difficult to decide whether other statistically significant risk factors including APGAR 1 and 5 scores, need for blood transfusion, respiratory distress syndrome and clinical sepsis are independent risk factors or accompanying diseases related to prematurity.

Key Words: Aggressive posterior retinopathy of prematurity, birthweight, gestational age.

Bu çalışma "2nd World Congress of Paediatric Ophthalmology and Strabismus, 7-9 Eylül 2012, Milano, İtalya"da sunulmuştur.

- 1- M.D. Özet Ulucanlar Eye Training and Research Hospital, Ankara/TURKEY
SEKEROĞLU M.A., msekeroglu@yahoo.com
- 2- M.D. Ankara Zübeyde Hanım Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
HEKİMOĞLU E., emrehekimoglu@yahoo.com
- 3- M.D. Associate Professor, Ankara Zübeyde Hanım Training and Research Hospital, Neonatology Clinic, Ankara/TURKEY
BAS A.Y., yagmur32@yahoo.com
DEMİREL N., nihalelmaci@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 10.07.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 17.11.2014
Ret-Vit 2015;23:195-198

Yazışma Adresi/Correspondence Address: M.D., Mehmet Ali SEKEROĞLU
Ulucanlar Eye Training and Research Hospital, Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 220 51 13
E-mail: msekeroglu@yahoo.com

GİRİŞ

Yenidoğan bakımındaki gelişmelerle çok küçük bebeklerin de yaşatılabilmesi prematüre retinopatisini (ROP) günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir. Tanı ve tedavisi konusundaki tüm olumlu adımlara rağmen özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuk körlüklerinin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.¹ Zon I veya posterior zon II'ye yerleşim gösteren ve çok küçük prematüre bebeklerin hastalığı olarak bilinen agresif posterior prematüre retinopatisi (APROP) ise klasik bir ridge dokusu olmadan ortaya çıkan yassı neovaskülarizasyonlar ve çok belirgin artı hastalık varlığı ile karakterizedir.² ROP'un klasik formlarından farklı olarak evre 1 ve 2 bulguları oluşmadan direkt olarak neovasküler evreye ilerler ve zamanında fark edilmezse hızla dekolmanla sonuçlanabilir. Çok yüksek bir vasküler aktivitesi olan bu tabloda zamanında yapılan lazer tedavisiyle bile retina dekolmanına ilerleme durdurulamayabilir. Kycenthal ve ark.,³ anterior zon I hastalığı olan hastaların %64'ünün lazer tedavisine rağmen retina dekolman cerrahisine ihtiyaç duyduğunu bildirmişlerdir. Lazer tedavisi sonuçlarının çok iyi olmaması APROP tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve erken vitreoretinal cerrahi gibi alternatif yöntemlerin de tartışılmasına yol açmıştır.⁴⁻⁶

Bu çalışmada kliniğimizde ROP nedeniyle transpupiller diod lazer fotokoagülasyon uygulanan prematüre bebeklerin klinik ve demografik özellikleri incelenerek APROP gelişimi açısından risk oluşturan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2010-Ağustos 2012 tarihleri arasında ROP tanısıyla transpupiller 810 nm diod lazer fotokoagülasyon uygulanan 127 prematüre bebeğe ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, APGAR 1. ve 5. dakika skorları, doğum şekli, cinsiyet, çoğul gebelik, preeklampsi, maternal diyabet, erken membran rüptürü, ablatio plasenta, kan transfüzyonu ihtiyacı, klinik sepsis, respiratuar distres sendromu, nekrotizan enterokolit, intrakranial kanama, hidrosefali ve yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması gibi maternal ve bebeğe ait muhtemel risk faktörlerinin varlığı hasta dosyaları incelenerek kaydedildi.

Lazer tedavisi kararı eşik hastalık veya yüksek riskli eşik öncesi hastalık gelişimi nedeniyle alınan bebekler Grup 1, APROP gelişimi nedeniyle tedavi uygulanan bebekler ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Verilerin analizinde SPSS 11.5.0 software for Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) istatistik paket program kullanıldı. Değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t-testi, Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kalitatif veriler için frekans ve yüzde olarak, kantitatif verilerden normal dağılıma uyanlar için ortalama±standart sapma, uymayanlar için ise median (minimum-maximum) olarak verildi. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ortalama gestasyonel yaşı 27.4±2.2 (23-34) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 991.7±277.4 (570-2250) gr olan 73 (%57.5) erkek, 54 (%42.5) kız toplam 127 hastanın dosya kayıtları incelendi. Grup 1'i oluşturan 101 (%79.5) bebekten 82'sinin ETROP çalışmasında tanımlanan yüksek riskli eşik öncesi hastalık nedeniyle, 19'unun ise CRYO-ROP çalışmasında tanımlanan eşik hastalık nedeniyle tedavi edildiği görüldü. Hastaların 26'sının (%20.5) ise APROP nedeniyle tedavi edildiği ve Grup 2'de yer aldığı izlendi.^{7,8}

APROP nedeniyle lazer tedavisi uygulanan bebekler ile eşik veya yüksek riskli eşik öncesi hastalık nedeniyle tedavi edilen bebekler arasında gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, APGAR 1. ve 5. dakika skorları, respiratuar distres sendromu sıklığı, kan transfüzyonu ihtiyacı ve klinik sepsis açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (Tablo 1-3).

TARTIŞMA

Gelişen yenidoğan bakım imkanları sayesinde günümüzde daha küçük bebeklerin de yaşatılabilmesi retinopati başta olmak üzere prematürüteye bağlı çeşitli komplikasyonların artması ile sonuçlanmıştır. ROP gelişiminde en önemli risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyonel yaştır. Bu nedenle uluslararası tarama kriterleri genellikle gestasyonel yaş 32 haftadan küçük veya doğum ağırlığı 1500 gr'dan az olan bebeklerin ROP için taranmasını önerir.⁹

Tablo 1: Grup 1 ve Grup 2 hastalarda ortalama gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve APGAR skorları.

| | Grup 1 (n=101) | Grup 2 (n=26) | Toplam (n=127) | p |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Gestasyonel Yaş (hafta) | 27.7±2.3 (23-34) | 26.3±1.4 (24-29) | 27.4±2.2 (23-34) | 0.007 |
| Doğum Ağırlığı (gr) | 1031.7±287.5 (570-2250) | 836.2±160.1 (580-1170) | 991.7±277.4 (570-2250) | <0.01 |
| APGAR 1 Skoru | 4.3±1.0 (2-7) | 3.7±1.2 (1-6) | 4.1±1.1 (1-7) | 0.036 |
| APGAR 5 Skoru | 7.3±1.0 (5-10) | 6.5±1.1 (5-9) | 7.1±1.1 (5-10) | 0.002 |

Sonuçlar Ortalama±Standart Sapma (Minimum-Maximum değer) olarak gösterilmiştir, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2: Grup 1 ve Grup 2 hastaların farklı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı gruplarında dağılım sıklığı.

| | | Grup 1 (n=101) | Grup 2 (n=26) | Toplam (n=127) | p |
|-------------------------|-----------|----------------|---------------|----------------|-------|
| Gestasyonel Yaş (hafta) | ≤ 28 | 71 (%70.3) | 24 (%92.3) | 95 (%74.8) | 0.029 |
| | 29-32 | 25 (%24.8) | 2 (%7.7) | 27 (%21.3) | |
| | > 32 | 5 (%4.9) | 0 (%0) | 5 (%3.9) | |
| Doğum Ağırlığı (gr) | ≤ 1000 | 52 (%51.5) | 22 (%84.6) | 74 (%58.3) | 0.008 |
| | 1001-1500 | 42 (%41.6) | 4 (%15.4) | 47 (%37.0) | |
| | > 1500 | 7 (%6.9) | 0 (%0) | 6 (%4.7) | |

Sonuçlar frekans (yüzde) olarak gösterilmiştir, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan yoğun bakım şartlarının henüz ideale ulaşamaması nedeniyle daha büyük bebeklerde de tedavi gerekebilecek ROP gelişimi bildirilmiştir.^{11,12} Bizim çalışmamızda da gestasyonel yaşı 32 haftadan büyük 5 (%3.9) bebeğe lazer tedavisi gerektiği izlenmiştir. Bu nedenle tarama programlarının ülke şartlarına göre

belirlenmesi ve ek risk faktörü olan veya yenidoğan uzmanı tarafından taranması uygun görülen 32 hafta üzeri bebeklerin de muayene edilmesi önemlidir.

APROP ise temel olarak ileri derece prematüre bebeklerin hastalığıdır. Bizim çalışmamızda APROP gelişen en büyük bebeğin gestasyonel yaşının 29 hafta ve doğum ağırlığının ise 1170 gr olduğu izlendi.

Tablo 3: Grup 1 ve Grup 2 hastaların farklı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı gruplarında dağılım sıklığı.

| | | Grup 1 (n=101) | Grup 2 (n=26) | Toplam (n=127) | p |
|------------------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|-------|
| Cinsiyet | Erkek | 55 (%54.5) | 18 (%69.2) | 73 (%57.5) | 0.256 |
| | Kız | 46 (%45.5) | 8 (%30.8) | 54 (%42.5) | |
| Doğum Şekli | Sezaryen | 67 (%66.3) | 17 (%65.4) | 84 (%66.1) | 1.00 |
| | Normal Vajinal | 34 (%33.7) | 9 (%34.6) | 43 (%33.9) | |
| Çoğul Gebelik | Tek | 77 (%76.2) | 22 (%84.6) | 99 (%78.0) | 0.513 |
| | Çoğul eşi | 24 (%23.8) | 4 (%15.4) | 28 (%22.0) | |
| Yardımcı Üreme Tekniği | Var | 11 (%10.9) | 3 (%11.5) | 14 (%11.0) | 1.00 |
| | Yok | 90 (%89.1) | 23 (%88.5) | 113 (%89.0) | |
| Erken Membran Ruptürü | Var | 9 (%8.9) | 2 (%7.7) | 11 (%8.7) | 1.00 |
| | Yok | 92 (%91.1) | 24 (%92.3) | 116 (%91.3) | |
| Ablatio Plasenta | Var | 3 (%2.9) | 1 (%3.8) | 4 (%3.1) | 1.00 |
| | Yok | 98 (%97.1) | 25 (%96.2) | 123 (%96.9) | |
| Preeklampsi | Var | 5 (%4.9) | 2 (%7.7) | 7 (%5.5) | 0.631 |
| | Yok | 96 (%95.1) | 24 (%92.3) | 120 (%94.5) | |
| Maternal Diyabet | Var | 2 (%1.9) | 0 (%0) | 2 (1.6%) | 1.00 |
| | Yok | 99 (%98.1) | 26 (%100) | 125 (98.4%) | |
| Respiratuar Distres Sendromu | Var | 84 (%83.2) | 26 (%100) | 110 (%86.6) | 0.022 |
| | Yok | 17 (%16.8) | 0 (%0) | 17 (%13.4) | |
| Kan Transfüzyonu | Var | 53 (%52.5) | 21 (%80.8) | 74 (%58.3) | 0.013 |
| | Yok | 48 (%47.5) | 5 (%19.2) | 53 (%41.7) | |
| Klinik Sepsis | Var | 28 (%27.7) | 13 (%50.0) | 41 (%32.3) | 0.034 |
| | Yok | 73 (%72.3) | 13 (%50.0) | 86 (%67.7) | |
| İntrakranial Kanama | Var | 7 (%6.9) | 1 (%3.8) | 8 (%6.3) | 1.00 |
| | Yok | 94 (%93.1) | 25 (%96.2) | 119 (%93.7) | |
| Nekrotizan Enterokolit | Var | 10 (%9.9) | 3 (%11.5) | 13 (%10.2) | 0.728 |
| | Yok | 91 (%90.1) | 23 (%88.5) | 114 (%89.8) | |
| Hidrocefali | Var | 3 (%2.9) | 1 (%3.8) | 4 (%3.1) | 1.00 |
| | Yok | 98 (%97.1) | 25 (96.2) | 123 (%96.9) | |

Sonuçlar frekans (yüzde) olarak gösterilmiştir, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ancak literatürde gelişmekte olan ülkelerde daha büyük bebeklerde de APROP gelişimi bildirilmiştir.^{12,13} Bu nedenle APROP görülmeyeceği düşünülen büyük bebeklerde de APROP bulguları konusunda dikkatli olunmalıdır.

ROP gelişiminde düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş dışında uzamış mekanik ventilasyon, aşırı oksijen verilmesi, bronkopulmoner displazi, sürfaktan tedavisi, apne, anemi, kan transfüzyonu, sepsis, hiperbilirubini, intraventriküler kanama, kandidemi, maternal preeklampsi, maternal diyabet, çoğul gebelik, koryo-amniyonit gibi faktörlerin de etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.¹⁴⁻¹⁶ Bu risk faktörlerinin ROP'a neden olan bağımsız faktörler mi yoksa zaten var olan prematüriteye ikincil ortaya çıkan faktörler mi olduğu konusu tartışmalıdır. APROP gelişimi için ise bilinen en önemli risk faktörleri küçük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığıdır. Bunun dışında farklı bir risk faktörü ortaya konulamamıştır. Bizim çalışmamızda APROP nedeniyle lazer tedavisi yapılan bebeklerde konvansiyonel ROP nedeniyle tedavi edilen bebeklere göre daha fazla sıklıkta respiratuar distres sendromu, kan transfüzyonu ihtiyacı ve klinik sepsis olduğu görülmüştür. APGAR 1. ve 5. dakika skorlarının da daha düşük olduğu izlenmiştir. Ancak bahsedilen tüm bu risk faktörleri prematürite derecesi ile de artan bulgulardır.

Kötü prognozlu bir hastalık olan APROP'un tedavisi klasik ROP'lara göre daha zordur. Vasküler aktivitenin çok yüksek olduğu bu hastalıkta anatomik ve fonksiyonel kötü sonuç oranları çok yüksektir.³ Bu nedenle erken vitrektomi öneren araştırmacılar da olmuştur.^{4,5} Ancak erken vitrektomi günümüzde kabul gören bir yaklaşım değildir. Lazerle birlikte veya lazer öncesi dönemde endikasyon dışı olarak kullanılan intravitreal bevacizumab enjeksiyonlarının prognozu olumlu yönde etkilediği ve zon I hastalıkta lazer fotokoagülasyona göre daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.⁶ Yine de gelişmekte olan immatür bir bebekte muhtemel yan etkileri ve uzun süreli güvenirliliğinin bilinmemesi nedeniyle intravitreal uygulamalar konusunda tedbirli olunmalıdır.

Sonuç olarak APROP gelişiminde birçok faktör suçlanmakla birlikte bilinen en önemli risk faktörleri küçük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığıdır. Respiratuar distress sendromu, klinik sepsis, kan transfüzyonları ve düşük APGAR skorları gibi diğer risk faktörlerinin hastalık gelişimi için bağımsız risk faktörleri mi yoksa prematüriteye eşlik eden faktörler mi olduğuna karar verebilmek için daha geniş serili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Sommer A, Taylor HR, Ravilla TD, et al. Council of the American Ophthalmological Society. Challenges of ophthalmic care in the developing world. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:640-4.
2. Quiram PA, Capone A Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:228-34.
3. Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina* 2006;26:11-5.
4. Azuma N, Ito M, Yokoi T, et al. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1309-13.
5. Nishina S, Yokoi T, Yokoi T, et al. Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fundus fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009;116:2442-7.
6. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
7. Hardy RJ, Good WV, Dobson V, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design. *Control Clin Trials* 2004;25:311-25.
8. Palmer EA. Results of U.S. randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). *Doc Ophthalmol* 1990;74:245-51.
9. Fierston WM. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95.
10. Ugurbas SC, Gulcan H, Canan H, et al. Comparison of UK and US screening criteria for detection of retinopathy of prematurity in a developing nation. *J AAPOS* 2010;14:506-10.
11. Başmak H, Niyaz L, Sahin A, et al. Retinopathy of prematurity: screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:752-5.
12. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in infants \geq 1500 g birth weight. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:254-7.
13. Shah PK, Narendran V, Kalpana N. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in large preterm babies in South India. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:371-5.
14. Miller MM, Revenis ME, Lai MM, et al. Risk and clinical course of retinopathy of prematurity in 78 infants of gestational age 22-25 weeks. *J AAPOS* 2014;18:266-70.
15. Shin DH, Kong M, Kim SJ, et al. Risk factors and rate of progression for zone I versus zone II type 1 retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2014;18:124-8.
16. Ozcan E, Yenice O, Kozakoğlu H, ve ark. Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit* 2006;14:127-32.