



Üçüz Bebeklerde Prematüre Retinopatisi

Retinopathy of Prematurity in Triplets

Mehmet Ali Şekeroğlu*, Emre Hekimoğlu**, Ülker Çelik***, Yusuf Kale***, Ahmet Yağmur Baş***

*Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

***Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Üçüz prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi (PR) sıklığı, hastalık şiddeti ve muhtemel risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek bir merkezde PR tarama muayenesi yapılan üçüz bebeklerin dosya kayıtları incelenerek PR varlığı ve hastalık şiddeti ile birlikte bebeklerin doğum ağırlığı, cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum şekli ve yardımcı üreme tekniği varlığı gibi klinik ve demografik özellikleri kaydedildi.

Bulgular: Mart 2010-Şubat 2013 tarihleri arasında PR tarama muayenesi yapılan toplam elli dört üçüz bebeğin (kırk erkek, on dört kız) dosya kayıtları incelendi. Bu bebeklerin tamamının sezaryen yöntemiyle doğduğu ve otuz altısında (%66,7) doğumu öncesi yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı tespit edildi. Takip sırasında yedi (%13,0) bebekte herhangi bir evre PR geliştiği, ikisinde (%3,7) ise tedavi için lazer fotokoagülasyon uygulandığı görüldü. PR gelişen bebeklerin ortalama gestasyonel yaşlarının 27,6±1,5 (27-31) hafta, gelişmeyen bebeklerin ise 32,0±1,5 (30-34) hafta olduğu tespit edildi (p=0,002). PR gelişen bebeklerin ortalama doğum ağırlıklarının 1290,0±295,2 (970-1600) gr, gelişmeyen bebeklerin ise 1667,5±222,2 (1130-1960) gr olduğu izlendi (p<0,001). Üçüz bebeklerde PR gelişiminin cinsiyet (p=0,358) ve yardımcı üreme tekniği uygulanması (p=0,674) ile ilişkili olmadığı görüldü.

Sonuç: Üçüz bebeklerde PR gelişimi temel olarak küçük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Üçüz prematüre bebeklerde PR gelişiminde risk faktörlerinin tespiti ve çoğul gebeliğin PR gelişimindeki rolünün aydınlatılabilmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, lazer fotokoagülasyon, prematüre retinopatisi, üçüz

Summary

Objectives: To investigate the incidence, severity and risk factors of retinopathy of prematurity (ROP) in triplets.

Materials and Methods: The medical records of consecutive premature triplets who had been screened for ROP in a single maternity hospital were analyzed and presence and severity of ROP; birth weight, gender, gestational age of the infant; route of delivery and the mode of conception were recorded.

Results: A total of 54 triplets (40 males, 14 females) who were screened for ROP between March 2010 and February 2013 were recruited for the study. All triplets were delivered by Caesarean section and 36 (66.7%) were born following an assisted conception. During follow-up, seven (13%) of the infants developed ROP of any stage and two (3.7%) required laser photocoagulation. The mean gestational age of triplets with ROP was 27.6±1.5 (27-31) weeks whereas it was 32.0±1.5 (30-34) weeks in those without ROP (p=0.002). The mean birth weights of triplets with and without ROP were 1290.0±295.2 (970-1600) g and 1667.5±222.2 (1130-1960) g, respectively (p<0.001). The presence of ROP was not associated with gender (p=0.358) or mode of conception (p=0.674).

Conclusion: ROP in triplets seems to be mainly related to low gestational age and low birth weight. Further prospective randomized studies are necessary to demonstrate risk factors of ROP in triplets and to determine if and how gemelarity plays a role in the development of ROP.

Keywords: Birth weight, gestational age, laser photocoagulation, retinopathy of prematurity, triplet

Giriş

Prematüre retinopatisi (PR), en sık görülen önlenebilir çocukluk çağı körlük nedenlerindedir.¹ PR için en önemli risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel yaştır. Bu nedenle ileri derecede prematüre bebeklerin sağkalımının artması ile birlikte PR riski taşıyan bebeklerin sayısı artmaktadır.² PR ile ilişkili olduğu ileri sürülen diğer risk faktörleri arasında respiratuvar distres sendromu, uzun süreli mekanik ventilasyon, kan transfüzyonu, sepsis, üremeye yardımcı tedaviler ve çoğul gebelikler bulunmaktadır.^{3,4,5,6} Ancak, çoğul gebelikler ile PR insidansı ve şiddeti arasındaki ilişki çelişkilidir.^{7,8} Bu çalışmanın amacı üçüzlerde PR insidansı, şiddeti ve risk faktörlerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma tek bir kadın hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesinde Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi tarafından belirlenen etik kurallara uyuldu. Veriler hasta dosyaları incelenerek elde edildi. Rutin PR taraması yapılan prematüre bebeklerin dosyaları incelendi ve en az 6 ay süre ile takip edilen ardışık üçüzler çalışmaya dahil edildi. PR varlığı ve şiddeti, doğum ağırlığı, cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum şekli ve gebe kalma yöntemi (doğal ve yardımcı yöntemler ile) bilgileri kaydedildi.

İlk tarama muayenesinin zamanı, izlem muayenelerinin sıklığı ve izlemin ne zaman sonlandırılacağı Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Göz Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Strabismus Derneği'nin önerilerine uygun olarak belirlendi.⁹ Tarama muayanesi iki deneyimli göz hekiminden (M.A.Ş. ve E.H.) biri tarafından yapıldı. Muayene öncesi, %2,5 fenilefrin ve %0,5 tropikamid ile pupil dilatasyonu sağlandı. Daha sonra proparakain damlatılarak topikal anestezi yapıldı ve göz kapağı spekulumu takıldı. Tüm bebeklerin her iki gözü 28 D lens kullanılarak ve skleral depresyon ile binoküler indirekt oftalmoskopi ile muayene edildi. Tedavi kararı prematüre retinopatisinde erken tedavi çalışmasının kriterlerine dayalı olarak verildi.¹⁰

İstatistiksel analizler Windows için SPSS sürüm 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı ile gerçekleştirildi. Kantitatif veriler için tanımlayıcı istatistikler medyan ve aralık olarak verildi. Kategorik veriler frekans ve yüzdeler belirtilerek özetlendi. İki bağımsız gruba ait normal dağılım gösteren kantitatif veriler bağımsız grup t testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Anormal dağılım gösteren veriler için ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi alfa=0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya Mart 2010 ve Şubat 2013 tarihleri arasında PR taraması yapılan toplam 54 üçüz (40 erkek, 14 kız) dahil edildi. Bebeklerin gestasyonel yaşı 27 ile 34 hafta aralığında ve ortalama $31,4 \pm 2,1$ hafta olarak bulundu. Doğum aralığı 970 ile 1960 g arasında değişmekteydi ve ortalama $1618,5 \pm 262,9$ g olarak bulundu. Bebeklerin tamamının sezaryen yöntemiyle doğduğu ve 36'sında (%66,7) doğumu öncesi yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı tespit edildi. Takip sırasında yedi (%13,0) bebekte herhangi bir evre PR geliştiği, ikisinde ise (%3,7) tedavi için diyet lazer fotokoagülasyon uygulandığı görüldü. Lazer tedavisi gereken bebeklerden ikisi kardeşti. Bu bebeklerin üçüncü kardeşinde zon II evre 2 PR mevcuttu ve PR tedavi olmadan spontan olarak geriledi. PR tedavisinin gerekli olduğu bebekler tüm çalışma popülasyonunun en düşük gestasyonel yaş (27 hafta) ve en düşük doğum ağırlığı (970 ve 980 g) olan bebekleriydi. Gestasyonel yaş gruplarında PR dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Ortalama gestasyonel yaş, PR gelişen bebeklerde $27,6 \pm 1,5$ (27-31) hafta; PR gelişmeyen bebeklerde ise $32,0 \pm 1,5$ (30-34) hafta olarak bulundu ($p=0,002$). PR gelişen bebeklerin ortalama doğum ağırlıklarının $1290,0 \pm 295,2$ (970-1600) gr, gelişmeyen bebeklerin ise $1667,5 \pm 222,2$ (1130-1960) gr olduğu izlendi ($p<0,001$). PR gelişiminin cinsiyet ($p=0,358$) ve yardımcı üreme tekniği kullanılması ($p=0,674$) ile ilişkili olmadığı görüldü.

Tartışma

Gebe kalma yaşının ilerlemesi, ovülasyon indüksiyonu ve in vitro fertilizasyon gibi yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının artmasına bağlı olarak çoğul gebeliklerin görülme sıklığı artmaktadır.¹¹ Çoğul gebeliklerde maternal ve neonatal komplikasyonların in utero fetüs sayısı ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Büyük bir çalışmada tekil bebeklerin %15'inde, ikiz bebeklerin %48'inde ve daha yüksek sayılı çoğul bebeklerin ise %78'inde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) bakıma gereksinim olduğu bulunmuştur.¹² Neonatal komplikasyonların yüksek oranda görülmesinin sebebi genellikle bebeklerin prematüre olmasıdır. Ancak, çoğul gebelikler ile PR arasındaki ilişki halen tartışmalıdır.^{7,8,13} Bazı araştırmacılar PR için çoğul gebeliklerin bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşünürken, diğerleri bu görüşe katılmamaktadır.^{13,14,15,16}

| | | Tedavi gerektiren PR | Spontan olarak gerileyen PR | PR olmayan | Toplam |
|-------------------------|-------|----------------------|-----------------------------|------------|--------|
| Gestasyonel yaş (hafta) | ≤28 | 2 (%33,3) | 4 (%66,7) | 0 (%0) | 6 |
| | 29-32 | 0 (%0) | 1 (%4,2) | 23 (%95,8) | 24 |
| | >32 | 0 (%0) | 0 (%0) | 24 (%100) | 24 |

PR: Prematüre retinopatisi, sonuçlar sayı (gestasyonel yaş grubu içindeki yüzde) olarak verilmiştir

Üçüz doğumlar nadir görülmektedir. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmaya başlamasından sonra üçüz doğumların insidansı artmıştır, ancak transfer edilen embriyo sayısına getirilen sınırlamalardan sonra azalmaya başlamıştır.¹⁷ YYBÜ'ye yatan hastaların incelendiği bir araştırmada, üçüzlerin oranının YYBÜ yatan her 100 hasta için 5,0'dan 3,3'e düştüğü bildirilmiştir.¹⁸ Erken doğum ve prematürite üçüz gebeliklerin en sık rastlanan komplikasyonlarıdır. Chibber ve ark.¹⁹ geniş bir üçüz serisi ile yaptıkları çalışmalarında prematüritenin %84 oranında görüldüğünü bildirmiştir. Üçüz gebeliklerde fetomaternal sonuçların araştırıldığı bir çalışmada, ortalama doğum ağırlıkları 1., 2. ve 3. üçüzler için sırasıyla 1,651, 1,640 ve 1,443 g olarak bulunmuştur.²⁰ Zanconato ve ark.²¹ üçüz gebeliklerde erken doğum insidansını %78,6 ve PR gelişme sıklığını ise %6,5 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda herhangi bir evre PR gelişme insidansı %13 ve tedavi gerektiren PR sıklığı ise %3,7 olarak bulundu.

Çoğul gebelikler ile PR arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Tomazzoli ve ark.⁸ prematüre üçüzler ile prematüre tekil doğanların karşılaştırıldığı çalışmalarında PR riski açısından bir fark bulamamışlar ve çoğul gebeliklerin prematüriteye bağlı riskin üzerine daha fazla riske neden olmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da, literatürde daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak, yardımcı üreme tekniklerinin PR için bağımsız bir risk faktörü olmadığı görüldü.^{7,17,19} Bununla birlikte, kadın doğum uzmanlarının üçüz gebeliklerin muhtemel neonatal sonuçları ve yüksek prematürite riski hakkında bilgi sahibi olarak uygun infertilite tedavi stratejilerini izlemesi ve iatrojenik çoğul gebeliklerden kaçınılması gerekmektedir.

Çalışmamızda üçüzlerin doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, cinsiyet, doğum şekli ve gebe kalma yöntemi gibi belirli klinik ve demografik özellikleri incelendi, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile PR arasında bir ilişki olduğu saptandı. Çalışma popülasyonumuzda bulunan PR için tedavinin gerekli olduğu iki kardeş ileri derecede prematüre idi (çalışma popülasyonunun en düşük gestasyonel yaşına ve en düşük doğum ağırlığına sahiptiler). Cinsiyet, doğum şekli ve gebe kalma yöntemi ile PR arasında bir ilişki yoktu. Maayan-Metzger ve ark.¹⁶ çalışmalarında üçüzler ile tekil doğan preterm bebekleri karşılaştırmış ve iki grup arasında perinatal parametreler, respiratuvar parametreler ve PR'nin de içinde bulunduğu neonatal komplikasyonlar açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda respiratuvar distres sendromu, septisemi, kan transfüzyonu sayısı ve mekanik ventilasyon süresi gibi ilişki olabileceği öne sürülen bazı diğer risk faktörlerini araştırmadık.

Çalışmamızın sınırlı olduğu bazı yönleri vardır. Öncelikle, çalışmaya dahil edilen üçüz sayısının sınırlı olması istatistiksel sonuçların gücünü etkileyebilir. PR gelişen bebek sayısı az olduğundan risk faktörleri için regresyon analizi yapılamamıştır. İkinci olarak, respiratuvar distres sendromu, mekanik ventilasyon süresi, septisemi ve kan transfüzyonları çalışma parametreleri arasına dahil edilmemiştir. Üçüncü olarak, çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir ve bu nedenle sınırlı miktarda veriye

erişilmesi mümkün olmuştur. Son olarak, tekil doğanlar ve ikizler gibi verilerin karşılaştırılabileceği kontrol grupları yoktur. Sınırlı yanları olmasına rağmen, bu çalışmanın üçüzlerde PR insidansı, şiddeti ve risk faktörleri açısından önemli bulguları vardır. Mevcut veriler ışığında, üçüzlerde PR gelişimi açısından en önemli risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel yaş olduğu için tekil gebeliklerde kullanılan PR tarama protokollerine benzer bir protokolün üçüzlere de uygulanmasını önerebiliriz.

Sonuç

Üçüz gebelikler genellikle prematürite ile sonuçlanmaktadır. Üçüz bebeklerde PR gelişimi çoğunlukla düşük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili görünmektedir. Üçüzlerde PR gelişimi açısından risk faktörlerinin gösterilmesi ve çoğul gebelikler sonucu doğan bebek olmanın PR gelişiminde rol oynayıp oynamadığının, rol oynuyorsa nasıl rol oynadığının gösterilmesi için daha geniş serili prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mehmet Ali Şekeroğlu, Emre Hekimoğlu, Ülker Çelik, Yusuf Kale, Ahmet Yağmur Baş, Konsept: Mehmet Ali Şekeroğlu, Emre Hekimoğlu, Dizayn: Mehmet Ali Şekeroğlu, Emre Hekimoğlu, Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Ali Şekeroğlu, Emre Hekimoğlu, Analiz veya Yorumlama: Mehmet Ali Şekeroğlu, Emre Hekimoğlu, Literatür Arama: Mehmet Ali Şekeroğlu, Emre Hekimoğlu, Yazan: Mehmet Ali Şekeroğlu.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. *JAAPOS*. 1999;3:26-32.
2. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997;350:12-14.
3. Alpay A, Uğurbaş SH. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in the West Black Sea region, Turkey. *Turk J Pediatr*. 2012;54:113-118.
4. Küçükçevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SU, Ceylan OM, Altınsoy HI, Kılıç S, Cekmez F. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2013;55:467-474.
5. Avery GB, Glass P. Retinopathy of prematurity: what causes it? *Clin Perinatol*. 1988;15:917-928.
6. Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1993;152:833-836.
7. Friling R, Axer-Siegel R, Herscovici Z, Weinberger D, Sirota L, Snir M. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births. *Ophthalmology*. 2007;114:321-324.

8. Tomazzoli L, Renzi G, Mansoldo C. Ophthalmologic follow-up of premature twins and triplets. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13:439-444.
9. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. *Pediatrics*. 2013;131:189-195.
10. Phelps DL; ETROP Cooperative Group. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study: better outcomes, changing strategy. *Pediatrics*. 2004;114:490-491.
11. Fell DB, Joseph K. Temporal trends in the frequency of twins and higher-order multiple births in Canada and the United States. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:103.
12. Callahan TL, Hall JE, Ertner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *N Engl J Med*. 1994;331:244-249.
13. Riazi-Esfahani M, Alizadeh Y, Karkhaneh R, Mansouri MR, Kadivar M, Nili Ahmadabadi M, Nayeri F. Retinopathy of Prematurity: Single versus Multiple-Birth Pregnancies. *J Ophthalmic Vis Res*. 2008;3:47-51.
14. Dos Santos Motta MM, Fortes Filho JB, Coblenz J, Fiorot CA. Multiple pregnancies and its relationship with the development of retinopathy of prematurity (ROP). *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1783-1787.
15. Sood V, Chellani H, Arya S, Guliani BP. Changing spectrum of retinopathy of prematurity (ROP) and variations among siblings of multiple gestation. *Indian J Pediatr*. 2012;79:905-910.
16. Maayan-Metzger A, Naor N, Sirota L. Comparative outcome study between triplet and singleton preterm newborns. *Acta Paediatr*. 2002;91:1208-1211.
17. Funnell CL, Dabbs TR. Assisted conception and retinopathy of prematurity: 8-year follow-up study. *Eye (Lond)*. 2007;21:383-386.
18. Basil KL, Shah PS, Barrington KJ, Harrison A, da Silva OP, Lee SK; Canadian Neonatal Network. The changing epidemiology of preterm twins and triplets admitted to neonatal intensive care units in Canada, 2003 to 2008. *Am J Perinatol*. 2012;29:237-244.
19. Chibber R, Fouda M, Shishtawy W, Al-Dossary M, Al-Hijji J, Amen A, Mohammed AT. Maternal and neonatal outcome in triplet, quadruplet and quintuplet gestations following ART: a 11-year study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:759-767.
20. Mazhar SB, Rahim E, Furukh T. Fetomaternal outcome in triplet pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18:217-221.
21. Zancanato G, Poggi S, Ruffo R, Gazzoni A, Padovani EM, Franchi M. Antepartum management and neonatal outcome of triplet pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;271:320-324.