



Tam Kan Sayımı Parametreleri ile Prematür Retinopatisi Öngörülebilir mi?

Can Complete Blood Count Parameters Predict Retinopathy of Prematurity?

İD Ayşe İpek Akyüz Ünsal*, İD Özge Key*, İD Duygu Güler*, İD İmran Kurt Omurlu**, İD Ayşe Anık***, İD Buket Demirci****, İD Sema Dünder*

*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

**Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

***Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

****Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Amaç: Tam kan sayımı (TKS) parametreleri kullanılarak, prematür retinopatisi (PR) gelişme riskinin öngörülebilirliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: 150 prematür yenidoğanın tıbbi kayıtları ve TKS parametreleri retrospektif olarak incelendi. PR bulguları genellikle post-natal 1. ayda geliştiği için, PR gelişen (PR grubu) ve gelişmeyen (non-PR grubu) ve tip 1, tip 2, Evre 1+2 PR yenidoğanların 1. ay TKS profilleri karşılaştırıldı. Ki-kare testi ve lojistik regresyon analizi gibi sık kullanılan istatistiksel yöntemlerin yanısıra, güvenilir bir öngörü parametresi tespit edebilmek amacıyla C&RT (classification & regression tree) analizi yöntemi ile de veriler incelendi.

Bulgular: Ortalama doğum haftası ve doğum kilosu PR (n=99) ve non-PR (n=43) gruplarında sırasıyla $29,39 \pm 3,43$, $32,05 \pm 2,20$ hafta ve $1382,44 \pm 545,30$ gram, $1691,51 \pm 360,84$ gram olarak saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$). PR grubunun ortalama hemoglobin (Hb) ($p < 0,001$), hematokrit (HCT) ($p < 0,001$), eritrosit ($p = 0,005$), ortalama korpusküler hemoglobin (MCH) ($p = 0,020$) and MCH konsantrasyonu (MCHC) ($p = 0,019$) değerleri, non-PR grubuna göre daha düşüktü. PR grubunun ortalama lökosit ($p = 0,018$) değeri ise daha yüksekti. İki grup arasında hemoglobin [odds ratio (OR)=0,668, 95% güven aralığı (GA)=0,555-0,804, $p < 0,001$], eritrosit dağılım aralığı (RDW) (OR=1,282, 95% GA: 1,012-1,624, $p = 0,040$), lökosit (OR=1,157, 95% GA=1,053-1,271, $p = 0,002$) ve trombosit (OR=0,997, 95% GA=0,994-0,999, $p = 0,036$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Tip 1 PR gelişen olguların trombosit, MCV ve MCH parametreleri, evre 1+2 PR gelişen olgulara göre daha düşük bulundu ($p < 0,005$). C&RT analizine göre, $34,43$ pg eşik değeri ile MCH'nin belirgin öngörü parametresi olduğu değerlendirildi.

Sonuç: Hemoglobin oksijen transportunda önemli bir rol oynadığı için, Hb ve özellikle MCH düşüklüğü sonucunda hipoksik kalan retinadan, PR gelişimine sebep olan vasküler endotel gelişim faktörü (VEGF) salınımı gerçekleşebileceği bilinmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, yukarıda belirtilen parametreler sayesinde TKS'nin PR öngörüsü ve tanısında basit ve güvenilir bir tarama testi olarak kullanılabileceği konusunda umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Prematür retinopatisi, tam kan sayımı, risk tahmini

Abstract

Objectives: To predict the risk of retinopathy of prematurity (ROP) development according to routine complete blood count (CBC) parameters.

Materials and Methods: The medical records and CBC results of 150 premature neonates were retrospectively evaluated. As ROP develops 1 month after birth, first month CBC profiles of neonates without ROP (non-ROP), with ROP (ROP group), and those with

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşe İpek Akyüz Ünsal, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye Tel.: +90 532 520 11 24 E-posta: ipekunsal@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-5260-674X

Geliş Tarihi/Received: 28.01.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.12.2019

Cite this article as: Akyüz Ünsal Aİ, Key Ö, Güler D, Kurt Omurlu İ, Anık A, Demirci B, Dünder S. Can Complete Blood Count Parameters Predict Retinopathy Of Prematurity? Turk J Ophthalmol. 2020;50:87-93

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Type 1, Type 2, and Stage 1+2 ROP were compared. Besides known statistical methods like Student's t test, logistic regression and classification & regression tree (C&RT) analysis were also done to identify a reliable quantitative predictive parameter.

Results: Mean gestational age and birth weight of the ROP group (n=99) and non-ROP (n=43) group were 29.39 ± 3.43 and 32.05 ± 2.20 weeks and 1382.44 ± 545.30 and 1691.51 ± 360.84 grams, respectively ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Average hemoglobin (Hb) ($p < 0.001$), hematocrit (HCT) ($p < 0.001$), erythrocyte ($p = 0.005$), mean corpuscular hemoglobin (MCH) ($p = 0.020$), and MCH concentration ($p = 0.019$) values of the ROP group were lower than those of the non-ROP group. Leukocyte was higher in the ROP group ($p = 0.018$). Hb [odds ratio (OR)=0.668, 95% confidence interval (CI)=0.555-0.804, $p < 0.001$], red cell distribution width (RDW) (OR=1.282, 95% CI=1.012-1.624, $p = 0.040$), leukocyte (OR=1.157, 95% CI=1.053-1.271, $p = 0.002$), and platelet (OR=0.997, 95% CI: 0.994-0.999, $p = 0.036$) values differed significantly between the two groups. Platelet, MCV, and MCH parameters were found to be lower in the Type 1 ROP group compared to the Stage 1+2 ROP group ($p < 0.005$). MCH was the most prominent predictor (cut-off: 34.43 pg) according to the results of C&RT analysis.

Conclusion: As Hb plays an important role in oxygen transport, low levels of Hb and especially MCH may cause increased vascular endothelial growth factor secretion from the hypoxic retina, thereby causing ROP. Therefore, the results of this study are encouraging regarding the use of the abovementioned CBC parameters as a simple screening test to predict ROP.

Keywords: Retinopathy of prematurity, complete blood count, risk prediction

Giriş

Prematür retinopatisi (PR) şaşılık, ambliyopi, katarakt, glokom ve körlük gibi görme bozukluklarına neden olabilen retinanın vasküler bir hastalığıdır.¹ PR ile ilişkili körlüğü önlemek için risk altındaki bebekleri belirlemeye yardımcı olacak basit, güvenilir ve öngörücü verilere ihtiyaç vardır. Böylece, ileri evre PR sayısının azalması ve zamanında tedavisi mümkün olur. Ayrıca, yoğun kliniklerde gereksiz ve riskli PR muayenelerinden kaçınılır, zaman ve iş gücü kaybı da önlenir. Yaşatılabilen prematüre bebek sayısı arttıkça ve gelişmekte olan ülkelerin kırsal kesimlerindeki bebeklerin PR açısından değerlendirilme şansı azaldıkça, PR'yi öngörmede etkili olabilecek verilerin belirlenmesi kaçınılmaz bir ihtiyaçtır.^{2,3}

PR patofizyolojisi dikkate alındığında, hiperoksi ve hipoksi sadece retinada anjiyojenik ve enflamatuvar sitokin üretimini değil, aynı zamanda kemik iliğinde sitokin ve kan hücrelerinin üretimi ile hacimlerini de etkilemektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit, lenfosit, normoblast ve mutlak normoblast sayıları araştırılmıştır.^{4,5,6,7,8}

Bu çalışmada, parametreleri tek tek araştırmak yerine PR'yi öngörmek için basit ve geçerli bir parametre bulmak amacıyla tam kan sayımı (TKS) profilini analiz ettik. Önceki literatürden farklı olarak, bu parametreleri doğumdan 4 hafta sonra değerlendirdik. Bu çalışmanın temel amacı PR bulguları retinada belirtmeye başladığı dönemde öngörebilecek potansiyel bir hematolojik parametre tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Mayıs 2013 ve 2016 tarihleri arasında üçüncü basamak referans bir üniversite hastanesinin göz hastalıkları ve neonatoloji bölümlerinde gerçekleştirilmiş ve çalışmaya 150 bebek dahil edilmiştir. Yerel Etik Kurul'dan etik onay (2016/885) alınmıştır. Olgular aynı göz hekimi (A.İ.A.Ü.) tarafından, Uluslararası PR Sınıflandırma Komitesi (ICROP) Standartları'na uygun şekilde değerlendirilmiştir.⁹ Yirmi yedinci gestasyon haftasından (GH) önce doğan bebeklerin ilk taraması 31. GH'de ve 27. GH'den sonra doğan bebeklerin ilk taraması ise

doğumdan 4 hafta sonra yapılmıştır. Her ne kadar 32. GH'den önce doğan ve 1500 gramın altındaki prematür bebekler için PR taraması genel bir yaklaşım olsa da, ülkemizde Yenidoğan Çalışma Grubu, eğer bebekte kardiyopulmoner destek öyküsü ve neonatolog görüşüne göre PR gelişme riski varsa, 32. GH'den sonra doğan ve 1500 gramdan yüksek doğum ağırlıklı bebeklerin de değerlendirilmesini önermektedir.³ Buna dayanarak, 36. GH'den önce doğan ve 2670 gramdan küçük doğum ağırlığına sahip bebekler de çalışmaya dahil edilmiştir. Muayeneler %1 fenilefrin ve %0,5 tropikamid damlatıldıktan bir saat sonra yapıldı. Fundus muayeneleri binoküler indirekt oftalmoskop, +28 diyoptri lens, pediatrik spekulum ve skleral depresör kullanılarak gerçekleştirildi. Takip muayeneleri ve tedaviler ICROP ve ETROP Kriter'lerine uygun şekilde planlandı.^{9,10}

Yirmi dört ile 36. GH arasında doğan ve 2670 gramın (570-2670 g) altındaki yenidoğanların verileri retrospektif olarak analiz edildi. Bebekler temel iki gruba ayrıldı: birinci gruba hiçbir PR belirtisi olmayan bebekler ("non-PR grubu"), ikinci gruba ise evre 1, 2 ve 3 PR bebekler ("PR grubu") dahil edildi. Hiçbir bebekte evre 4, 5 ve agresif posterior PR (APPR) gelişmedi. Tüm Tip 1 PR bebeklerin tedavisinde, ETROP Kriter'lerine göre argon lazer fotokoagülasyon yapıldı; hastaların hiçbirine anti-vasküler endotel büyüme faktörü enjeksiyonu yapılmadı.

Bu çalışmada, Tip 1 PR bebekler (n=12), bir alt grup olarak, ayrı analiz edilmiştir. On iki Tip 1 PR bebeğin verileri, ≤ 32 GH non-PR bebeklerden oluşan kontrol alt grubu (n=24) ve Evre 1+2 PR bebeklerden oluşan alt grup ile karşılaştırıldı. Ayrıca Tip 1 PR ve Tip 2 PR grupları arasında da aynı analizler yapıldı (n=21).

Post gestasyonel dördüncü haftaya ait TKS verileri hastanemizin elektronik veri tabanından alındı. PR ve non-PR gruplar arasında hematokrit (Hct), hemoglobin (Hb), ortalama korpusküler hacim (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin (MCH), MCH konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), prokalsitonin (PCT), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), eritrosit, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil ve trombosit sayıları ile NLO karşılaştırıldı. PR öngörüsü için kan grupları

da analiz edildi. Kültürle kanıtlanmış sepsisemi olan dört bebek ve doğumdan sonra dördüncü haftada kan ürünü transfüzyonu yapılan dört bebek çalışmadan çıkarıldı.

İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında bağımsız t-testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (yüzdelik 25-75) olarak verildi. İkili lojistik regresyon analizi yapılarak PR ile anlamlı ilişki gösteren faktörler belirlendi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Regresyon ve sınıflandırma için Sınıflandırma ve Regresyon Ağacı (C&RT) analizi adı verilen özyinelemeli bölümlleme yöntemi kullanıldı. Tüm veri setinde yer alan alt grupların, mevcut tüm öngörücü değişkenler kullanılarak bölünmesi ve iki alt düğüm oluşturulması için C&RT analizi yapıldı. En iyi öngörücü değişken, safsızlık çeşitliliği veya çeşitlilik ölçüsü kullanılarak seçildi. Amacımız, hedef değişken için mümkün olduğunca homojen verilerin alt kümelerine ayrılmasıydı.¹¹ Çalışmamızda, PR gelişimi için en iyi öngörücü değişkeni ve bu değişken için geçerli eşik değerini belirlemek için C&RT yöntemini kullandık.

Bulgular

Yüz kırk iki bebek çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağladı. Tüm çalışma grubunun ortalama doğum GH $30,20 \pm 3,34$ hafta (aralık: 24-36 hafta) ve ortalama doğum ağırlığı $1476,04 \pm 515,53$ gram (aralık: 570-2670 gram) idi. Non-PR grubuna 43 ve PR grubuna 99 bebek dahil edildi. PR grubunun ortalama doğum GH $29,39 \pm 3,43$ hafta (aralık: 24-36 hafta) ve ortalama doğum ağırlığı $1382,44 \pm 545,30$ gram (aralık: 570-2670 gram) idi. Non-PR grubunu için ise GH ve doğum ağırlığı sırasıyla $32,05 \pm 2,20$ hafta (28-36 hafta) ve $1691,51 \pm 360,84$ gram (780-2380 gram) idi ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Çalışma gruplarında kan grubu ile PR gelişimi arasında korelasyon izlenmedi ($p = 0,414$).

PR grubunda Hb, Hct, eritrosit, MCH ve MCHC gibi hematolojik parametreler daha düşükken, lökosit sayısı daha yüksek bulundu. Bağımsız grupların karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Doğumdan sonra 4. haftada elde edilen hematolojik parametrelerin lojistik regresyon analizlerinin sonuçlarına göre PR gelişme riski Hb [odds ratio (OR)=0,668 (%95 güven aralığı (GA)=0,555-0,804), $p < 0,001$] ve trombosit sayısı [OR=0,997 (%95 güven aralığı 0,994-0,999), $p = 0,036$] ile negatif korelasyon gösterirken, Eritrosit dağılım genişliği (RDW) [OR=1,282 (%95 GA=1,012-1,624), $p = 0,040$] ve lökosit sayısı [OR=1,157 (%95 GA 1,053-1,271), $p = 0,002$] ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Tüm parametreler Sınıflandırma ve Regresyon Ağacı (C&RT) yöntemi ile analiz edildiğinde, PR gelişen bebeklerin belirlenme oranı

Tablo 1. Doğum sonrası 4. haftada PR ve non-PR grupların ortalama hematolojik parametreleri ve iki grup arasındaki karşılaştırmaların p değerleri

	Non-PR (n=43)	PR (n=99)	p değeri
Hb (g/dL)	12,2 (10,5-13,6)	10,1 (8,6-11,7)	<0,001
Hct (%)	34,6 (30,7-39,7)	30,2 (25,8-35,5)	<0,001
MCV (fL)	95,1 (82,3-100,3)	90,5 (86,1-96,6)	0,329
RBC (x10 ⁶ /mcL)	3,83 (3,45-4,29)	3,41 (2,97-4,09)	0,005
MCH (pg)	33,2 (27,7-35,3)	30,5 (28,1-32,6)	0,020
MCHC (g/dL)	34,2 (32,8-35,1)	33,6 (32,5-34,5)	0,019
RDW (oran)	15,4 (14,6-16,7)	16,1 (15,2-17,4)	0,029
WBC (x10 ³ /mcL)	9,06 (6,62-12,82)	10,4 (8,23-16,79)	0,018
Nötrofil (x10 ³ /mcL)	2,29 (1,46-4,32)	3,07 (1,80-7,12)	0,083
Lenfosit (x10 ³ /mcL)	5,09 (3,89-6,85)	5,13 (4,03-7,45)	0,487
Monosit (x10 ³ /mcL)	1,02 (0,77-1,27)	1,21 (0,75-1,79)	0,241
Eosinofil (x10 ³ /mcL)	0,27 (0,14-0,43)	0,33 (0,19-0,59)	0,202
Bazofil (x10 ³ /mcL)	0,03 (0,02-0,05)	0,03 (0,02-0,06)	0,936
Trombosit (x10 ³ /mcL)	349 (238-458)	327 (226-422)	0,203
PCT	0,48 (0,35-3,31)	0,44 (0,29-2,72)	0,293
MPV (fL)	10,57 $\pm$ 1,49	10,32 $\pm$ 1,22	0,352
PDW	15,8 (13,4-16,6)	15,9 (14,6-16,5)	0,973
NLO	0,62 (0,27-0,92)	0,57 (0,30-1,20)	0,319

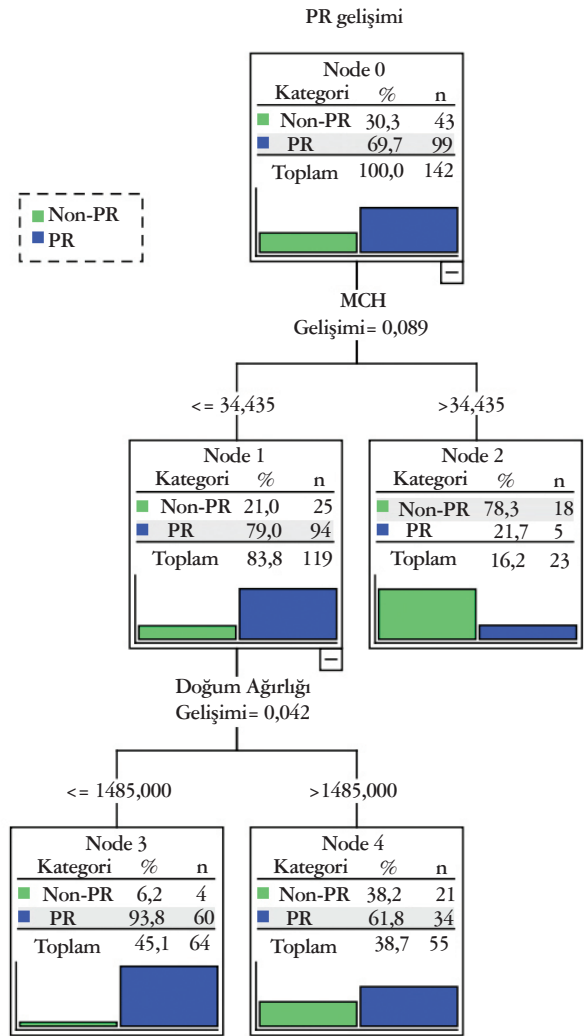
PR: Prematür retinopatisi, Hb: Hemogloblin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama korpusküler hacim, RBC: Kırmızı kan hücreleri, MCH: Ortalama korpusküler hemogloblin, MCHC: Ortalama korpusküler hemogloblin konsantrasyonu, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, WBC: Beyaz kan hücreleri, PCT: Plateletkrit, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PDW: Trombosit dağılım genişliği, NLO: Nötrofil/lökosit oranı

%72,5, non-PR bebeklerin belirlenme oranı %27,5 ve modelin doğruluğu ise %83,1 bulunmuştur. Bu analizin verileri Şekil 1 ve 2'de gösterilmektedir. En çarpıcı hematolojik parametre MCH olmuştur ve eşik değeri 34,43 pg'dir. MCH, doğum GH ve doğum ağırlığı gibi geleneksel risk faktörlerinden bile daha güçlü bir belirteçtir. Bu tahminin doğruluk oranı %83,8'dir. Doğum ağırlığı en iyi ikinci belirleyici faktör olmuştur ve eşik değeri 1485 gramdır. PR öngörüsü için en iyi üçüncü belirteç lökosit sayısıdır; eşik değeri 6325 mcL ve doğruluk oranı %78,2 bulunmuştur.

Tip 1 PR, Evre 1+2 PR, Tip 2 PR ve kontrol alt grupların GH ve doğum ağırlığı tanımlayıcı istatistikleri sırasıyla şöyledir: GH; 25,91±2,81 hafta, 28,52±2,28 hafta, 27,38±1,96 hafta ve 30,45±1,44 hafta; doğum ağırlığı: 973,75±462,14 gram, 1248,92±429,60 gram, 1077,24±350,56 gram ve 1541,45±318,16 gram. Tip 1 PR ve Tip 2 PR alt gruplarının GH ve doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,246, p=0,062). Tip 1 PR ve kontrol alt grupları karşılaştırıldığında Hb, Hct, RDW ve trombosit düzeylerinin Tip 1 PR alt grubunda daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,05) (Tablo 1). RDW değeri Tip 2 PR grubunda kontrol alt grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu (p=0,025). Tip 1 PR ve Evre 1+2 PR alt grubu karşılaştırıldığında, Tip 1 PR grubunda MCV, MCH ve trombosit sayısı değerlerinin daha düşük olduğu ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görüldü (p<0,05) (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışmada, PR riski olan prematüre bebeklerde öngörü değeri en yüksek hematolojik parametreyi tanımlamak ve bu parametrenin eşik değerini hesaplamak için sınıflandırma ve regresyon ağacı yöntemi tercih edilmiştir. Lojistik regresyon analizi ile en önemli risk faktörü belirlense de risk tahmini için bir eşik değeri elde edilemedi. Risk tahmini için eşik değeri bulmak amacıyla C&RT analizi yapmak durumunda kaldık.



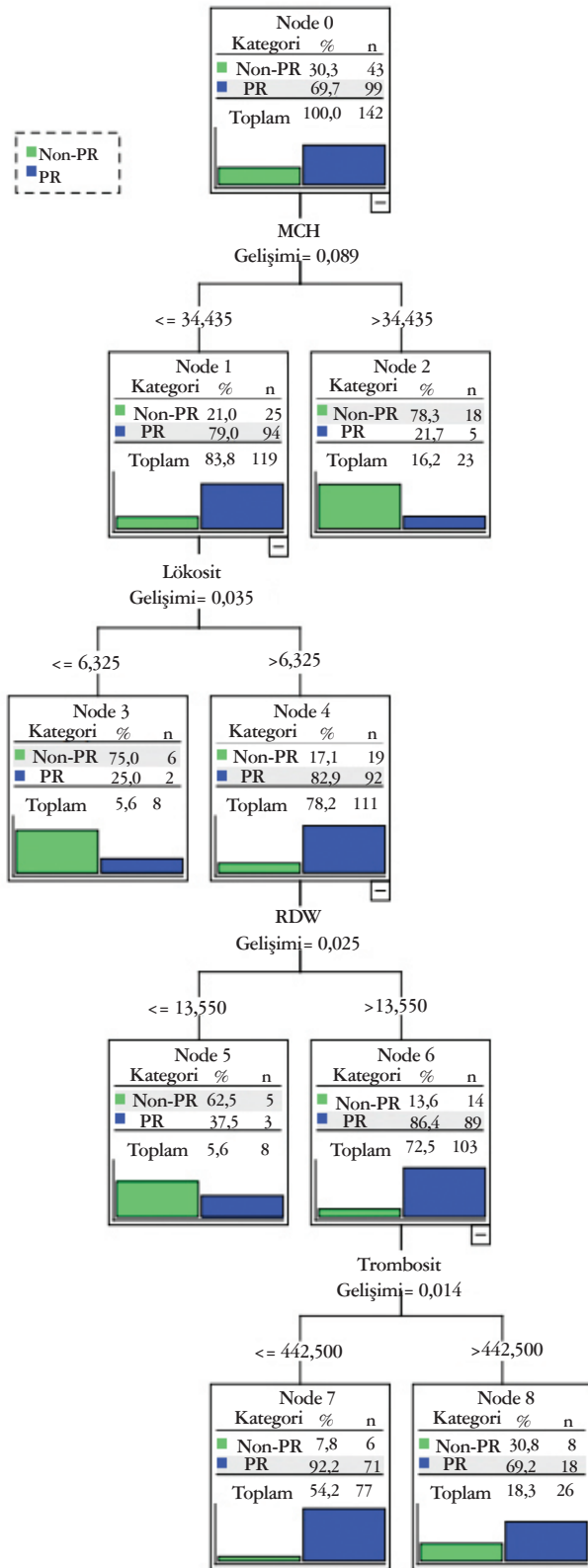
Şekil 1. GH, doğum ağırlığı ve hemogram parametrelerinin C&RT analizleri
GH: Doğum gestasyon haftası, PR: Prematür retinopatisi

Tablo 2. 32. gestasyon haftasından önce doğan grupların karşılaştırılması

	32. GH'dan önce doğan kontrol (n=24)	Evre 1+2 PR (n=67)	Tip 1 PR (n=12)	Tip 2 PR (n=21)	p değeri
GH (hafta)	30,45±1,44	28,52±2,28	25,91±2,81*	27,38±1,96*	* <0,001
DA (g)	1541,45±318,16	1248,92±429,60	973,75±462,14*	1077,24±350,56*	* <0,001
Hb (g/dL)	11,71±2,15	10,65±2,62	9,88±2,24*	10,63±2,51	*0,024
Hct (%)	34,25±5,88	31,91±8,09	29,88±6,01*	32,02±8,12	*0,045
RDW	15,32±1,55	16,61±2,15	17,11±2,42*	17,09±2,01**	*0,011, **0,025
MCV (fL)	92,15±11,93	91,37±7,99	82,77±10,55#	90,35±7,75	#0,003
MCH (pg)	31,50±4,49	30,54±2,95	27,48±4,90#	30,06±2,38	#0,014
Trombosit (x10 ³ /mcL)	390,66±124,45	337,83±156,65	230,16±111,81*#	297,14±104,48	*0,001, #0,021

* **kontrolle ile karşılaştırma, #Tip 2 PR ile karşılaştırma.

GH: Gestasyon haftası, DA: Doğum ağırlığı, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, MCV: Ortalama korpusküler hacim, MCH: Ortalama korpusküler hemoglobin, Trombosit: Trombosit sayısı



Şekil 2. PR'nin sadece hemogram parametrelerine göre C&RT analizi
PR: Prematür retinopati

Bu çalışmanın temel amacı, günlük uygulamada PR gelişme riskini değerlendirmede kullanılabilecek parametrelerin ve eşik değerlerinin belirlenmesidir. Analizler iki farklı bölüm şeklinde yapılmıştır: birinci bölümde tek başına hematolojik parametreler birbirleriyle, ikinci bölümde ise GH ve doğum ağırlığı gibi en iyi bilinen risk faktörleri analiz edilmiştir. Her iki analiz de aynı öngörü parametresinde ve eşik noktasında birleşmiştir. MCH, yaşamın dördüncü haftasında 34,43 pg'nin altında veya bu değere eşitse, PR gelişme olasılığının %79 olduğu görüldü. MCH'nin, tüm parametreler arasında en önemli öngörü parametresi olduğu bulundu. MCH, eritrositlerdeki ortalama hemoglobin değerini temsil eder. Hemoglobin, oksijenin dokulara dağılımı ve sunumu için vazgeçilmez olduğu için, bu sonuç şaşırtıcı değildir. Hiperoksik fazın sonunda düşük MCH'li bebekler, gelişmekte olan retinanın artan oksijen ihtiyacını karşılayamaz ve bunu ikinci faz olan VEGF düzeylerinin yükseldiği hipoksik faz izler. MCH ve PR ilişkisinin altında yatan olası mekanizma nitrik oksit (NO) yolağı olabilir. Küçük rezistans arterlerinin dilatasyonu büyük ölçüde NO ile sağlanır ve damar sisteminde NO hassas bir denge içinde tutulmalıdır.¹² Eritrositlerdeki Hb sadece oksijenin taşınması ve sunumundan sorumlu değildir, aynı zamanda NO'yi uzaklaştırır ve Hb-NO kompleksleri oluşur.¹² Enflamasyon bölgesinde aşırı NO yapımı meydana gelirse, vazodilatasyon, kapiller sızıntı ve ödem gelişir. NO, süperoksit ile reaksiyona girer ve çok toksik olan peroksinitrit (ONOO-) oluşur.¹³ Peroksinitrit'in, insan kornea limbal epitel hücresi ve insan umbilikal ven endotel hücre kültürlerinde VEGF, bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve HIF-1alfa gibi anjiyojenik faktörleri upregüle ettiği gösterilmiştir.¹⁴ NO'nun enflamatuvar alanda fizyolojik mekanizmalarla dengelenmesi gerektiği açıktır. Bu aynı zamanda PR'yi önlemek için eritrositlerde yeterli Hb bulunmasının önemini de açıklamaktadır.

Bildiğimiz kadarıyla, MCH ve PR arasında bir ilişki olduğunu açıklayan bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak PR'de eritrosit parametrelerinin önemini ortaya koyan bazı çalışmalar bulunmaktadır ve bu bizim hipotezimizi kısmen desteklemektedir. Aneminin, çoğul gebeliklerden doğan Çin'li bebeklerde PR için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Söz konusu çalışmada MCV'nin azalma eğilimi ve RDW değerinin anlamlı düzeyde yükselmesi, PR patofizyolojisini açıklamak amacıyla eritrosit/retikülosit dengesinin daha ileri araştırmaya değer olduğunu da göstermektedir. Gerçekten de, Lubetsky ve ark.⁷ ve Niranjan ve ark.⁸, yaşamın ilk gününde normoblast sayısının artmasının intrauterin hipoksi ile ilişkili olduğunu ve PR öngörüsünde kullanılabileceğini göstermiştir. Çalışmamızın sonuçlarının aksine, Banerje ve ark.¹⁶ çoklu lojistik regresyon analizi kullanarak Hb düzeyleri ile PR arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir. Ancak, bu çalışma ile çalışmamız arasında önemli bir yöntem farkı bulunmaktadır: sözü geçen çalışmada prematüre bebeklerin Hb düzeyleri yaşamın ilk gününde ölçülmüştür.

Lojistik regresyon analizlerine göre çalışmamızda lökosit sayısı anlamlı düzeyde artmıştır. Bu artış herhangi bir enfeksiyona bağlı değildir çünkü çalışmamızın başında enfeksiyon belirtici

olarak kullanılan prokalsitonin düzeyi (sırasıyla PR ve non-PR için sırasıyla 1,47 ve 1,44) ölçülerek kültürle kanıtlanmış septik prematüre bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Enfeksiyon belirtisi olmamasına rağmen, PR grubunda lenfosit, nötrofil, monosit ve eozinofil sayıları yükselmiş ve lökosit sayısı anlamlı şekilde artmıştı. Bunun nedeni olasılıkla bronkopulmoner displazi ve PR gibi prematürite ile ilişkili süregelen patolojilerdir. Ashki ve ark.¹⁴ makrofaj, monosit ve lökosit infiltrasyonunun NO'nun dokulardan salınmasına yol açtığını ve sonuçta NO'nun peroksinitrite dönüştüğünü bildirmiştir. Bu yüksek derece toksik molekül VEGF, b-FGF ve HIF1alpha gibi anjiyojenik faktörlerin düzeyini artırır. Benzer bir mekanizmanın PR enflamasyon bölgesi için de geçerli olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamıza benzer şekilde, Kurtul ve ark.⁴ NLO ile PR gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve PR enflamasyonunun lökosit ve nötrofil sayılarının artmasına neden olabileceğini ifade ederek yaşamın ilk 24 saatinde NLO'nun PR için bir öngörü parametresi olabileceğini bildirmişlerdir.⁴ Ancak, ulaştıkları sonuçlar NLO'nun PR için bağımsız bir öngörü parametresi olduğunu göstermemektedir. Çalışmamızda, yaşamın dördüncü haftasında NLO için benzer bir sonuç elde edilmiştir.

Bu çalışmada trombositler de PR öngörü parametresi olarak değerlendirilmiştir. Trombositler, bFGE, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), matriks metalloproteinaz (MMPs) ve VEGF'yi depolar ve taşıyıcı; trombositlerin hacim ve sayılarının değişmesi PR patofizyolojisinde rol oynayabilir. Bu olasılıkla aynı zamanda hem pro hem de anti-anjiyojenik faktörleri içermelerinden kaynaklanmaktadır.^{17,18} PR kliniği ile ilgili klinik yayınlarda çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Tao ve ark.³, ortalama trombosit boyutunun artmasının ileri evre PR için bir belirteç olduğunu bildirmiş ve boyut olarak büyük trombositlerin, küçüklerle nazaran VEGF taşımak ve depolamakta daha aktif olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda, PR ve non-PR grupları arasında ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit sayılarının t-testi ile karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermedi. Öte yandan, aynı parametrelerin lojistik regresyon analizleri, yüksek trombosit sayısının düşük PR riski ile ilişkili olduğunu [OR=0,997 (95% GA 0,994-0,999), p=0,036] gösterdi ve C&RT analizleri bu sonucu destekledi ve eşik değerin 442,500/μL olduğunu gösterdi. Trombosit sayısı 442.500/μL'nin altında olan prematüre bebeklerde PR gelişme riski %92,2'dir. Çalışmamıza benzer şekilde, Jensen ve ark.⁶ trombositopeninin ileri evre PR için bir risk faktörü oluşturduğunu bildirmiştir. Yau ve ark.¹⁵ trombosit sayısının azalmasının, çoğul gebeliklerden doğan bebeklerde PR için de önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir.

Her ne kadar alt gruplardaki hasta sayıları C&RT istatistiklerini uygulamak için yeterli olmasa da, Tip 1 PR grubunda Hb, HCT, RDW, MCV, MCH ve trombosit sayılarının Evre 1+2 PR ve kontrol alt gruplarından düşük olması (p<0,005), eritrositlerle oksijen taşınmasının önemine işaret etmektedir. Bu bulgu dikkate değerdir çünkü oksijen taşımak için yeterli Hb ve MCH yoksa, oksijen konsantrasyonu PR için en önemli risk faktörlerinden biri olsa da, hastaya verilen oksijen

konsantrasyonunun yüksek veya düşük olması düşündüğümüz kadar önemli olmayacaktır.

Bebeklerin cinsiyeti ile PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Ayrıca, bildiğimiz kadarıyla, kan grupları ve PR gelişimi arasında daha önce bir ilişki bildirilmemiştir. Çalışma verilerimize göre kan grupları ve PR gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon mevcut değildir.

Maalesef, yenidoğan ve prematüre fizyolojisi yetişkinlerden tamamen farklı olduğu için, bu bilgilerin fonksiyonel olarak kullanılabilmesi için yukarıda sözü geçen tüm hücreler hakkında daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Hematolojik parametreler gelişmekte olan bir prematüre bebekte aşırı düzeyde dalgalanma gösterebilir.¹⁹ Bu verileri göz önünde bulundurarak, TKS sonuçlarında varyasyondan kaçınmak için çalışmamızı doğumdan sonra dördüncü haftada yapılmak üzere tasarladık. Çalışmamızın amacı, prematüre bebeklerde retina bulgularını, TKS verileri ile birlikte değerlendirmek ve hastalığı öngörmeyi sağlayacak bir değer bulmak olduğundan, belirlenen zaman diliminde kan hücrelerinin retina ve retina vaskülarizasyonu üzerindeki potansiyel patofizyolojik etkilerini değerlendirmeyi tercih ettik. Çalışmamızın retrospektif doğasına rağmen, klinik araştırmalarımızın geçerliliği ve önemi göz önünde bulundurulmaya değerdir. Çünkü düşük hemoglobin düzeyleri tüm dokularda ve retinada hipoksiye neden olur. Hipoksiyi gidermek için neonatologların yaptığı kan transfüzyonunun, PR için risk faktörü olarak kabul edilmesinin gerçek sebebi altta yatan ağır hipoksinin de kanıtı olmasındandır. Prospektif çalışmalar PR'ye yönelik öngörü, önleme ve tedavi stratejileri geliştirmek için daha fazla bilgi sağlayabilir.

Sonuç

Sonuç olarak; önceki çalışmalarda PR'yi öngörebilmek için hematolojik parametreler ayrı ayrı araştırılmıştır ancak bu parametreler birbiriyle ilişkili olabilir. PR'yi öngörmeye en önemli risk faktörünü belirlemek ve bu faktörün eşik değerini bulmak için tüm hematolojik parametreleri farklı bir istatistiksel analiz yöntemi (C&RT) ile aynı anda değerlendirdik. C&RT analizleri, GH ve doğum ağırlığı gibi en iyi bilinen risk faktörleri dahil edildiğinde bile, eritrosit serisinin ve özellikle MCH'nin en belirgin risk faktörü olduğunu, MCH için eşik değerin 34,43 pg olduğunu ve kliniklerde dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Tam kan sayımı, PR'yi öngörmeye uygulaması kolay, yaygın ve ekonomik bir test olarak kullanılabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Yerel Etik Kurul'dan etik onay (2016/885) alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.İ.A.Ü., BD., Dizayn: A.İ.A.Ü., B.D., Veri Toplama veya İşleme: A.İ.A.Ü., Ö.K., D.G., Analiz veya Yorumlama: A.İ.A.Ü., İ.K.Ö., B.D., S.O.D., Literatür Arama: A.İ.A.Ü., Ö.K., D.G., Yazan: A.İ.A.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, Ng Y, Fielder AR. Long-Term Ophthalmic Outcome of Low Birth Weight Children With and Without Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2002;109:12-18.
2. Zin A, Gole GA. Retinopathy of prematurity-incidence today, *Clin Perinatol*. 2013;40:185-200.
3. Bas AY, Koc E, Dilmey U, ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey, *Br J Ophthalmol*. 2015;99:1311-1314.
4. Kurtul BE, Kabatas EU, Zenciroglu A, Ozer PA, Ertugrul GT, Beken S, Okumus N. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in retinopathy of prematurity, *JAAPOS*. 2015;19:327-331.
5. Tao Y, Dong Y, Lu CW, Yang W, Li Q. Relationship between mean platelet volume and retinopathy of prematurity, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:1791-1794.
6. Jensen AK, Ying GS, Huang J, Karp K, Quinn GE, Binenbaum G. Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *JAAPOS*. 2011;15:e3-e4.
7. Lubetzky R, Stolovitch C, Dollberg S, Mimouni FB, Salomon M, Mandel D. Nucleated red blood cells in preterm infants with retinopathy of prematurity, *Pediatrics*. 2005;116:619-622.
8. Niranjana HS, Bharath Kumar Reddy KR, Benakappa N, Murthy K, Shivananda S, Veeranna V. Role of hematological parameters in predicting retinopathy of prematurity (ROP) in preterm neonates, *Indian J Pediatr*. 2013;80:726-730.
9. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited, *Arch Ophthalmol*. 2005;123:991-999.
10. 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;121:1684-1696.
11. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software, Monterey; 1984.
12. Butcher JT, Johnson T, Beers J, Columbus L, Isakson BE. Hemoglobin alpha in the blood vessel wall, *Free Radic Biol Med*. 2014;73:136-142.
13. Frost MT, Wang Q, Moncada S, Singer M. Hypoxia accelerates nitric oxide-dependent inhibition of mitochondrial complex I in activated macrophages, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R394-R400.
14. Ashki N, Chan AM, Wang W, Kiyohara M, Lin L, Braun J, Wadehra M, Gordon LK. Peroxynitrite upregulates angiogenic factors VEGF-A, bFGF, and HIF1alpha in human corneal limbal epithelial cells, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:1637-1646.
15. Yau GSK, Lee JWY, Tam VTY, Yip S, Cheng E, Liu CC, Chu BC, Wong IY. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in multiple gestations, a Chinese population study. *Medicine* 2015;94:e867.
16. Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, Kwan AW, Morris JK, Aladangady N. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants, *BMC Med*. 2015;27:16.
17. Jr Italiano JE, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, Ryeom S, Folkman J, Klement GL. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet α granules and differentially released. *Blood*. 2008;111:1227-1233.
18. Folkman J. Angiogenesis: an organising principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:273-286.
19. Henry E, Christensen R. D. (2015). Reference intervals in neonatal hematology. *Clinics in perinatology*. 2015;42:483-497.