

(5)

Analiza wybranych neonatalnych czynników ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków

Analysis of some of the possible neonatal risk factors of development of retinopathy of prematurity

Anna Niwald¹, Andrzej Piotrowski², Mirosława Grałek^{1,3}

¹Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Katedry Pediatrii Zabiegowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
P.o. kierownik: dr n. med. Anna Niwald

²Z Oddziału Klinicznego Intensywnej Terapii i Anestezjologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Piotrowski

³Z Kliniki Okulistyki Instytutu – Pomnika „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek

Summary:

Purpose: The aim of the study was to evaluate some of the possible risk factors for retinopathy of prematurity (ROP) treated with laser photocoagulation or cryocoagulation.

Material and methods: The study comprised 71 preterm infants with ROP needing treatment and 118 prematures without ROP or with ROP requiring no treatment, as a control group. All infants were born with gestational age ≤ 32 weeks and birth weight ≤ 1500 g. The perinatal variables, including some of clinical data, the length of mechanical ventilation as well as continuous positive airway pressure (CPAP), duration of total parenteral nutrition and some of laboratory data were analyzed, to evaluate their correlation with the development of ROP.

Results: Gestational age before 28 weeks (OR = 5.11), episodes of convulsiones (OR = 2.15), mechanical ventilation for more than 20 days (OR = 5.86) and > 30 days (OR = 7.47), CPAP for more than 5 days (OR = 4.15) and >10 days (OR = 2.84), total parenteral nutrition for more than 10 days (OR = 7.84) and >20 days (OR = 9.02) and elevated peak of alanine aminotransferase (AIAT) levels (OR = 3.17) were significant risk factors for ROP requiring treatment.

Conclusions: The ophthalmic examination for retinopathy of prematurity requiring laser photocoagulation or cryocoagulation should be obligatory for prematures born ≤ 32 weeks of gestational age, with birth weight ≤ 1500 g. The frequency of the consecutive ophthalmic examinations depends on the severity of prematurity and on the presence and intensification of the risk factors for ROP.

Słowa kluczowe:

wcześnieactwo, retinopatia wcześniaków, czynniki ryzyka.

Key words:

prematurity, retinopathy of prematurity, risk factors.

Retinopatia wcześniaków (ROP) jest wieloczynnikowym schorzeniem niedojrzalej siatkówki; pozostaje od wielu lat jedną z głównych przyczyn obniżenia widzenia oraz utraty widzenia u niemowląt i małych dzieci. Ryzyko rozwoju choroby jest przede wszystkim związane z niedojrzałością dziecka przedwczesnie urodzonego. Istotne zagrożenie rozwoju retinopatii dotyczy zwłaszcza wcześniaków urodzonych wcześniej niż w 28. tygodniu ciąży z ekstremalnie małą masą ciała – do 1000 g. Znaczenie pozostałych czynników ryzyka ROP, w tym demograficznych, matczyńskich, klinicznych, laboratoryjnych i mikrobiologicznych, może być odmienne w różnych ośrodkach klinicznych na świecie, w zależności od organizacji opieki medycznej, rasy, położenia geograficznego i innych, niezdefiniowanych do końca przyczyn. Obecnie, aby ocenić realne ryzyko ROP, niewystarczająca jest wiedza dotycząca wieku płodowego i masy urodzeniowej, ale konieczna jest aktualna znajomość czynników prognostycznych zaawansowanej retinopatii w macierzystym oddziale intensywnej opieki neonatologicznej bądź w innym, odpowiadającym mu poziomem opieki medycznej.

Cel

Celem pracy jest ocena znaczenia wybranych neonatalnych czynników ryzyka dla rozwoju progowej lub przedprogowej retinopatii wcześniaków, kwalifikowanej do krio- lub fotokoagulacji laserowej.

Materiał i metody

Spośród ogółu 580 wcześniaków urodzonych do 36. tygodnia ciąży z masą urodzeniową do 2500 g, leczonych w latach 1999-2006 na Oddziale Klinicznym Intensywnej Terapii i Anestezjologii UM w Łodzi, wyłoniono grupę 71 wcześniaków (grupa ROP) z retinopatią zakwalifikowaną do leczenia (laseroterapia lub krioterapia). Wszystkie niemowlęta, u których rozwinęła się retinopatia wymagająca leczenia, urodzone były między 23.-32. tygodniem ciąży z masą urodzeniową do 1500 g. Grupę porównawczą stanowiło 118 wcześniaków bez retinopatii lub z retinopatią, która nie wymagała leczenia.

Badania okulistyczne przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi standardami. Dno oczu oceniano z zastosowaniem stereo-

skopowego oftalmoskopu pośredniego, a w 2006 roku – z użyciem systemu kamery siatkówkowej RetCam II. Do krioterapii (w latach 1999-2002) lub laseroterapii (w latach 2003-2006) kwalifikowano wcześniaki z retinopatią progową lub przedprogową. Wskazaniem do podjęcia leczenia było stadium progowe, w którym proliferacje naczyńwne obejmowały obszar co najmniej 5 ciągłych lub 8 zsutowanych godzin zegarowych w strefie II siatkówki, z obecnym objawem plus. W stadium przedprogowym, w którym rozległość proliferacji odpowiadała fazie progowej, ale bez objawu plus, leczono dzieci w przypadku dużej dynamiki progresji zmian lub ich umiejscowienia w strefie I.

Oceniając wpływ wybranych czynników na rozwój retinopatii wymagającej leczenia, zebrano informacje kliniczne dotyczące: wieku płodowego, masy urodzeniowej, ciąży mnogiej, sposobu rozwiązania porodu (siłami natury, cięcie cesarskie), napadów hipoksemicznych, napadów drgawek, cholestazy z objawami klinicznymi hepatosplenomegalii i cechami biochemicznymi uszkodzenia komórki wątrobowej, czasu stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego, czasu trwania mechanicznej wentylacji i wspomagania oddechu własnego metodą nosowego CPAP (continuous positive airway pressure). Ponadto analizą objęto wyniki badań laboratoryjnych: stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, podwyższonej ponad normę aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi, tj. aminotransferazy asparaginowej (AspAT) z poziomem powyżej 55 U/L i aminotransferazy alaninowej (AlAT) z poziomem powyżej 45 U/L.

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej z zastosowaniem testu t-Studenta oraz testu Chi², przyjmując poziom istotności $p < 0,05$. Dla analizowanych parametrów obliczono współczynnik ryzyka choroby (OR – odds ratio), przyjmując za istotną statystycznie jego wartość > 2 .

Wyniki

Wcześniaki w grupie ROP miały znamienne statystycznie niższy ($p < 0,001$) wiek płodowy (średnio w $26,8 \pm 2,2$ tygodnia) i mniejszą masę urodzeniową (średnio $864,8 \pm 243,3$ g) w zestawieniu z grupą porównawczą (odpowiednio $28,6 \pm 2,0$ tygodnia, $1096,9 \pm 257,3$ g). Ryzyko rozwoju ROP u dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży nie było znaczące (OR = 1,86), ale w grupie wcześniaków urodzonych przed 28. tygodniem było wysokie (OR = 5,11) (tab. I).

Rozwiązanie porodu poprzez cięcie cesarskie (OR = 0,76), ciąża mnoga (OR = 1,26), występowanie napadów hipoksemicznych (OR = 2,0) oraz cholestazy (OR = 1,98) nie były czynnikami prognostycznymi ROP. Napady drgawek (OR = 2,15) zwiększały ryzyko retinopatii wymagającej leczenia.

Średni czas stosowania mechanicznej wentylacji ($p < 0,001$), oddechu typu CPAP ($p < 0,001$) i żywienia pozajelitowego ($p < 0,001$) był istotnie statystycznie większy u wcześniaków w grupie ROP i wynosił kolejno $32,3 \pm 25,6$ dni, $14,0 \pm 12,3$ dni, $26,1 \pm 21,9$ dni, a w grupie porównawczej liczył kolejno $12,5 \pm 16,1$ dni, $9,5 \pm 10,6$ dni, $9,5 \pm 10,6$ dni. Ryzyko rozwoju ROP było wysokie u dzieci sztucznie wentylowanych dłużej niż 20 dni (OR = 5,85) i dłużej niż 30 dni (OR = 7,47), u wcześniaków wspomaganych oddechem typu CPAP dłużej niż 5 dni (OR = 4,15) i dłużej niż 10 dni (OR = 2,84) oraz w przypadku żywienia pozajelitowego stosowanego dłużej niż 10 dni (OR = 7,84) i dłużej niż 20 dni (OR = 9,02).

Średni poziom bilirubiny w osoczu był istotnie statystycznie niższy ($p < 0,001$) u dzieci w grupie ROP ($6,20 \pm 7,25$ mg/dl) w zestawieniu z grupą porównawczą ($8,70 \pm 8,90$ mg/dl). Współczynniki ryzyka rozwoju ROP miały wartość niską u wcześniaków z poziomem bilirubiny całkowitej powyżej 10,0 mg/dl (OR = 0,46) i powyżej 15,0 mg/dl (OR = 0,54).

Średnie stężenie AspAT w surowicy w grupie ROP wynosiło $36,6 \pm 48,5$ U/L, a w grupie porównawczej miało wartość $23,7 \pm 42,7$ U/L, co nie stanowiło różnicy statystycznie znamiennej. Stwierdzono statystycznie istotnie wyższy ($p < 0,01$) poziom AlAT w surowicy u wcześniaków z retinopatią (średnio $28,2 \pm 45,3$ U/L) w stosunku do grupy porównawczej (średnio $11,0 \pm 31,4$ U/L), a obliczone ryzyko rozwoju ROP w stadium wymagającym leczenia było podwyższone (OR = 3,17).

Dyskusja

U wcześniaków, których przypadki analizowaliśmy, retinopatia zakwalifikowana do krioterapii bądź laseroterapii rozwinęła się wyłącznie u dzieci urodzonych do 32. tygodnia ciąży z urodzeniową masą ciała do 1500 g. Zagrożenie powstania zaawansowanej retinopatii w tej grupie dzieci potwierdzają dane z piśmiennictwa (1,2). Według niektórych autorów (3) nie można wykluczyć rozwoju ROP u wcześniaków z wiekiem płodowym powyżej 32. tygodnia ciąży i z masą urodzeniową większą niż 1500 g; w przypadku obecności co najmniej dwóch czynników ryzyka ROP dzieci te powinny być objęte skринingiem okulistycznym.

Ciąża wielopłodowa, w badanej przez nas grupie wcześniaków, nie zwiększała ryzyka powstania ROP. Opinie innych autorów na ten temat są podzielone (2,4,5).

Labilność funkcji krążenia i oddechu może być przyczyną częstych epizodów hipoksemii, które wymieniane są wśród czynników ryzyka uszkodzenia siatkówki i rozwoju ROP (6), czego nie potwierdziły nasze badania.

Zastosowanie sztucznej wentylacji oraz oddechu wspomagane go typu CPAP pozwala na adaptację układu oddechowego oraz sercowo-naczyniowego do funkcjonowania w warunkach życia pozamacicznego i jest podstawowym elementem profilaktyki ciężkich powikłań ogólnoustrojowych. Przewlekłe stosowanie sztucznej wentylacji może mieć jednak działanie jatrogenne, będąc jednym z czynników mechanicznego uszkodzenia płuc, z zaburzeniami oddychania wymagającymi zwiększonego stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej. W naszych badaniach przedłużone stosowanie sztucznej wentylacji i oddechu typu CPAP zwiększało kilkakrotnie ryzyko retinopatii kwalifikowanej do leczenia. Jest to zgodne z obserwacjami wielu autorów (6,7), którzy przewlekły czas stosowania oddechu zastępczego uznają za czynnik ryzyka rozwoju progowego ROP. W opinii Seibertha i wsp. (8) sztuczna wentylacja kontynuowana przez ponad 7 dni, a zdaniem Yanga i wsp. (5) – ponad 5 dni, jest czynnikiem prognostycznym powstania zaawansowanych stadiów retinopatii. Część autorów (9,10) neguje obciążające znaczenie tego czynnika.

W przeprowadzonych badaniach wykazaliśmy, że przedłużone żywienie pozajelitowe zwiększało kilkakrotnie ryzyko retinopatii kwalifikowanej do leczenia. Ten typ żywienia, stosowany u wcześniaków, u których potrzeby metaboliczne nie mogą być zaspakajane drogą doustną lub dojelitową, powoduje możliwość wystąpienia powikłań, w tym zakażeń krwi, zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, hiperwo-

Czynniki ryzyka Risk factors		Liczba dzieci ogółem Total number of children	Progowy ROP Threshold ROP		Porównanie grup (p) Comparison of groups (p)	Współczynnik ryzyka – OR [95% przedział istotności – CI] Odds ratio – OR [95% confiden- ce interval – CI]
			Liczba dzieci Number of children	%		
Wiek płodowy [tygodnie] Gestational age [weeks]	<30	162	64	39,5	ns	1,87 [0,75 – 4,67]
	>30	27	7	25,9		
Wiek płodowy [tygodnie] Gestational age [weeks]	<28	113	58	51,3	<0,001	5,11 [2,53 – 10,31]
	>28	76	13	17,1		
Cięcie cesarskie Cesarean section	tak yes	132	47	35,6	ns	0,76 [0,4 – 1,43]
	nie no	57	24	42,1		
Cięża mnoga Multiple pregnancy	tak yes	53	22	41,5	ns	1,26 [0,66 – 2,41]
	nie no	136	49	36,0		
Napady hipoksemiczne Episodes of hypoxaemia	tak yes	13	7	53,8	ns	2,04 [0,66 – 6,34]
	nie no	176	64	36,4		
Napady drgawek Episodes of convulsiones	tak yes	60	30	50,0	<0,05	2,15 [1,15 – 4,02]
	nie no	129	41	31,8		
Cholestaza Cholestasis	tak yes	23	12	52,2	ns	1,98 [0,82 – 4,76]
	nie no	166	59	35,5		
Mechaniczna wentylacja [dni] Mechanical ventilation [days]	>20	79	48	60,8	<0,001	5,86 [3,08 – 11,16]
	<20	110	23	20,9		
Mechaniczna wentylacja [dni] Mechanical ventilation [days]	>30	52	37	71,2	<0,001	7,47 [3,66 – 15,26]
	<30	137	34	24,8		
CPAP [dni] CPAP [days]	>5	127	60	47,2	<0,001	4,15 [1,98 – 8,69]
	<5	62	11	17,7		
CPAP [dni] CPAP [days]	>10	87	44	50,6	<0,001	2,84 [1,55 – 5,22]
	<10	102	27	26,5		
Całkowite żywienie pozajelitowe [dni] Total parenteral nutrition [days]	>10	91	55	60,4	<0,001	7,83 [3,96 – 15,47]
	<10	98	16	16,3		
Całkowite żywienie pozajelitowe [dni] Total parenteral nutrition [days]	>20	64	45	70,3	<0,001	9,02 [4,53 – 17,95]
	<20	125	26	20,8		
Bilirubina całkowita [mg/dl] Total bilirubin [mg/dl]	>10	55	14	25,5	<0,05	0,46 [0,23 – 0,93]
	<10	134	57	42,5		
Bilirubina całkowita [mg/dl] Total bilirubin [mg/dl]	>15	8	2	25,0	ns	0,54 [0,11 – 2,75]
	<15	181	69	38,1		
AspAT [U/L] AspAT [U/L]	>55	54	26	48,1	ns	1,86 [0,98 – 3,53]
	<55	135	45	33,3		
AIAT [U/L] AIAT [U/L]	>45	33	20	60,6	<0,01	3,17 [1,46 – 6,87]
	<45	156	51	32,7		

Tab. I. Czynniki ryzyka retinopatii wcześniaków.
Tab. I. Risk factors of retinopathy of prematurity.

ns – nieistotne statystycznie
ns – not significant

lemii i innych, które mogą pogarszać stan kliniczny dziecka przedwcześnie urodzonego. Zdaniem jednych autorów (11) – przewlekłe żywienie pozajelitowe jest czynnikiem ryzyka rozwoju ROP, zdaniem innych – nie wpływa na pojawienie się progowej retinopatii (12).

Występująca u wcześniaków cholestaza, w której cechy uszkodzenia komórki wątrobowej mogą być następstwem żywienia pozajelitowego oraz przebytych zakażeń, nie była w naszych badaniach czynnikiem prognostycznym retinopatii. Przeprowadzona przez nas analiza stężenia enzymów wątrobowych

we krwi wykazała natomiast zwiększone ryzyko ROP u dzieci z podwyższonym ponad normę poziomem AIAT w surowicy. Zależność ta nie występowała odnośnie wartości AspAT.

W przeprowadzonych badaniach stwierdziliśmy małe ryzyko rozwoju zaawansowanego ROP u dzieci z podwyższonym poziomem bilirubiny. W badaniach *in vitro* bilirubina uznawana jest za potencjalny czynnik antyoksydacyjny. *In vivo* – jej znaczenie nie zostało jednoznacznie zdefiniowane. Badania Milnera i wsp. (13) wykazały, że podwyższony poziom bilirubiny nie ma działania protekcyjnego w rozwoju ROP, a wręcz może być czynnikiem ryzyka progowej retinopatii. Zdaniem innych autorów (5,14) – nie ma zależności między poziomem bilirubiny a zaawansowaniem ROP.

Wnioski

W badanej grupie dzieci przedwcześnie urodzonych głównymi czynnikami ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków kwalifikowanej do leczenia okazały się przede wszystkim: wiek płodowy poniżej 28. tygodnia ciąży, długotrwała wentylacja mechaniczna i wentylacja wspomaganą oraz przedłużony czas stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego

Niezależnie od stwierdzonych czynników ryzyka grupę wcześniaków realnie zagrożoną powstaniem retinopatii wymagającej leczenia stanowiły dzieci przedwcześnie urodzone, do 32. tygodnia ciąży z bardzo małą masą ciała do 1500 g.

Piśmiennictwo:

1. Lermann VL, Filho JB, Procianny RS: *The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants*. J Pediatr, 2006, 82, 27-32.
2. Gupta VP, Dhalival U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J: *Retinopathy of prematurity – risk factors*. Indian J Pediatr, 2004, 71, 887-892.
3. Yanovitch TL, Siatkowski RM, McCaffree M, Corff KE: *Retinopathy of prematurity in infants with birth weight > or = 1250 grams- incidence, severity, and screening guideline cost-analysis*. J AAPOS, 10, 128-134.
4. Murthy KR, Nagendra, Babu K, Benakappa N, Niranjana, Murthy PR: *Analysis of risk factors for the development of retinopathy of prematurity in preterm infants at a tertiary referral hospital in South India*. Acta Medica Lituanica 2006, 13, 147-151.
5. Yang CS, Chen SJ, Lee FL, Hsu WM, Liu JH: *Retinopathy of prematurity: screening, incidence and risk factors analysis*. Clin Med J, 2002, 64, 706-712.
6. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY: *Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore*. Ann Acad Med Singapore 2005, 34, 169-178.
7. Allegaert K, de Coen K, devlieger H: *Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study*. B J Ophthalmol 2004, 88, 239-242.
8. Seiberth V, Linderkamp O: *Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis*. Ophthalmologica 2000, 214, 131-135.
9. Holmstrom G, Broberger U, Thomassen P: *Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity – a population-based study*. Acta Ophthalmol. Scand 1998, 76, 204-207.
10. Kim T, Sohn, Pi S, Yoon YH: *Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity*. Pediatr Perinat Epidemiol 2004, 18, 130-134.
11. Bassiouny MR: *Risk factors associated with retinopathy of prematurity: a study from Oman*. J Trop Pediatr 1996, 42, 355-358.
12. Al-Essa M, Azad RV, Rashwan N: *Threshold stage of retinopathy of prematurity: maternal and neonatal risk factors*. Ann Saudi Med 2000, 20, 129-131.
13. Milner JD, Aly HZ, Ward LB, El-Mohandes A: *Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birthweight infants*. J Perinatol 2003, 23, 208-211.
14. DeJonge MH, Khuntia A, Maisels MJ, Bandagi A: *Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in infants with estimated gestational ages of 23 to 26 weeks*. J Pediatr 1999, 135, 102-104.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.06.2007 r. (975)
Zakwalifikowano do druku 12.12.2007 r.

Adres do korespondencji (reprint requests to):

dr n. med. Anna Niwald
Klinika Okulistyki Dziecięcej Katedry Pediatrii Zabiegowej UM
SPZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 UM
ul. Sporna 36/50
91-738 Łódź

**Redakcja kwartalnika medycznego OKULISTYKA
i czasopisma KONTAKTOLOGIA
i OPTYKA OKULISTYCZNA**

e-mail: ored@okulistyka.com.pl