



Prematüre Retinopatisi Gelişiminde Trombosit Sayısının Etkisi

Impact of Platelet Count in Retinopathy of Prematurity

● Nedime Şahinoğlu Keşkek*, ● Hande Gülcan**, ● Gürsel Yılmaz***, ● İmren Akkoyun***

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bölümü, Adana, Türkiye

***Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı, prematüre retinopatisi (PR) gelişimine sebep olabilecek bilinen risk faktörlerine ek olarak trombosit sayısının PR gelişimine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan çalışmada 137 yenidoğan, üç alt grupta incelendi: PR gelişmeyen; hafif PR ve lazer tedavisi gerektiren ağır PR (tip 1 PR). Hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi ve trombosit sayısını da içeren PR gelişimi için olası risk faktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Doğum ağırlığı (DA), doğum haftası (DH) ve doğumdan sonraki ilk hafta içinde düşük trombosit sayısı PR gelişimi için risk faktörleri olarak saptandı (sırasıyla; $p=0,038$, $0,02$ ve $0,004$). DA, DH, ventilasyon tedavisi ve düşük trombosit sayısı tip 1 PR gelişimi için risk faktörleri olarak belirlendi (sırasıyla; $p=0,004$; $0,027$ ve $0,021$).

Sonuç: Prematüre retinopatisinde, doğumdan sonraki ilk haftada trombosit sayısının düşük olması, bilinen risk faktörleri olan ventilasyon gerekliliği, düşük DA ve düşük DH'ye ek bir risk faktörüdür.

Anahtar Kelimeler: Doğum ağırlığı, doğum haftası, prematüre retinopatisi, risk faktörleri, trombosit

Abstract

Objectives: The aim of the study was to investigate the risk factors for retinopathy of prematurity (ROP), including platelet count.

Materials and Methods: This retrospective study analyzed 137 infants in 3 subgroups: no ROP; mild ROP, and severe ROP requiring laser treatment (type 1 ROP). A retrospective review of records was performed and statistical analysis of possible risk factors for ROP including platelet count was evaluated by using logistic regression.

Results: Birth weight (BW), gestational age (GA), and low platelet count in the first week after birth were significant risk factors for developing ROP ($p=0.038$, 0.02 , and 0.004 , respectively). BW, GA, ventilation, and lower platelet count were associated with progression to type 1 ROP ($p=0.004$; 0.027 , and 0.021 , respectively).

Conclusion: Lower platelet count in the first week after birth is a risk factor for ROP development in addition to the previously established factors of ventilation need, low BW, and low GA.

Keywords: Birth weight, gestational age, retinopathy of prematurity, risk factors, platelet

Giriş

Prematüre retinopatisi (PR), prematüre bebeklerde az görme ile sonuçlanabilen bir proliferan retinal vasküler bozukluktur.¹ Gelişmiş ülkelerde PR ilişkili körlük sıklığı düşüktür. Ancak,

gelişmekte olan ülkelerde, prematüre bebeklerin sağkalımının artması, standartlaştırılmış yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) koşullarının olmaması ve fundoskopik izlem sayısının sınırlı olması nedeniyle PR ile ilişkili körlük insidansı daha yüksektir.^{2,3} PR gelişimi için en önemli risk faktörleri düşük

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nedime Şahinoğlu Keşkek, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye E-posta: nedime_sahin@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8544-103X

Geliş Tarihi/Received: 14.01.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.05.2020

Cite this article as: Şahinoğlu Keşkek N, Gülcan H, Yılmaz G, Akkoyun İ. Impact of Platelet Count in Retinopathy of Prematurity. Turk J Ophthalmol 2020;50:351-355

doğum ağırlığı (DA) ve düşük gebelik haftasıdır (GH).^{4,5} Diğer risk faktörleri oksijen tedavisi ihtiyacı, cinsiyet, sepsis, patent duktus arteriosus (PDA), intraventriküler kanama, neonatal enfeksiyonlar, nekrotizan enterokolit (NEK) ve kan transfüzyonu gereksinimidir.^{4,6,7,8,9,10}

Bazı çalışmalarda trombositlerin anjiyogenezdeki rolüne odaklanılmış ve trombositopeninin PR gelişmesinde olası bir faktör olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür.^{11,12} Trombositler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi farklı anjiyogenez regülatörlerini barındırır, taşıyır ve iletir.¹³ Düşük trombosit sayısı normal retinal vaskülarizasyonda gecikmeye neden olabilir ve VEGF, IGF-1 ve PDGF eksikliğine bağlı olarak düzensiz retina neovaskülarizasyonuna yol açabilir.^{11,12} Lundgren ve ark.¹⁴ agresif arka PR'nin enfeksiyon atakları ve trombositopeni ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.

Bu çalışmanın amacı, trombosit sayısının bilinen diğer risk faktörlerinin ötesinde PR gelişimindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Temmuz 2014-Temmuz 2017 tarihleri arasında Türkiye'nin Adana kentindeki Başkent Üniversitesi YYBÜ'nde PR taraması yapılan DH'si 34 hafta veya daha düşük olan 137 bebek dahil edildi. Gebelik haftası 34 hafta veya daha düşük olan ve konsepsiyondan sonra en az 43. haftaya kadar takip edilen tüm bebekler çalışmaya dahil edildi (n=137). Çalışmaya dahil edilen tüm bebekler çalışma merkezinde doğmuştur. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri 34 haftadan büyük DH (n=20) ve konsepsiyondan sonra 43. haftaya kadar kurumumuzda düzenli izlem yapılmaması (n=18) idi. Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (KA:17/308). Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklerin ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

PR taraması deneyimli bir göz hekimi tarafından (N.S.), tarama kılavuzlarına göre postnatal 4. haftada veya postmenstrüel 31. haftada indirekt oftalmoskop ile yapıldı.¹⁵ İzlem muayeneleri retina vaskülarizasyonu 360° ora serrataya ulaşana kadar yapıldı. İzlem aralıkları PR şiddetine göre planlandı. PR'li bebekler, hastalığın şiddetine göre daha sık muayene edildi. Pupil dilatasyonu fenilefrin %2,5 ve tropikamid %0,5 ile sağlandı. Fundus muayenesi indirekt oftalmoskop ve 28 D lens kullanılarak yapıldı. Fundus bulguları kaydedildi ve PR, Prematüre Retinopatisinin Uluslararası Sınıflaması'na göre sınıflandırıldı.¹⁵

Bebekler 3 gruba ayrıldı: Grup A retinopatisi olmayan bebeklerden (PR gelişmeyen), Grup B evre 1 veya evre 2 PR tanısı alan ancak gerileyen bebeklerden (hafif PR) ve Grup C zon 1 PR'ye ilerleyen ve lazer tedavisi yapılan bebeklerden (şiddetli PR) oluşuyordu.¹⁶ Hiçbir hastada belirgin bir asimetri olmadığını ve hiçbir gözün evre 4 veya 5 PR'ye ilerlemediği izlendi.

Hastaların tıbbi kayıtları doğumdan başlayarak 43. haftaya kadar incelenerek DH, DA, cinsiyet, yenidoğan morbiditeleri, respiratuvar distres sendromu (RDS), NEK, intraventriküler

kanama, PDA, sepsis, eritrosit (RBC) transfüzyonu, apne, birden çok gebelik, ventilasyon ihtiyacı ve RDS için sürfaktan tedavisi gibi veriler kaydedildi. Mevcut tüm trombosit sayısı ölçümleri kaydedildi. Postnatal 1. hafta ve PR tanısından sonraki ilk hafta içindeki değerler kaydedildi.

PR'de önemli risk faktörlerini ortaya koymak için tek değişkenli analiz yapıldı ve risk faktörleri lojistik regresyona dahil edildi. Değişkenler arasındaki ilişkileri ve PR için bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon ile on potansiyel risk faktörü (DA, DH, birden çok gebelik, ventilasyon ihtiyacı, RDS, NEK, PDA, eritrosit transfüzyonu, apne, sepsis, sürfaktan tedavisi ve trombosit sayısı) analiz edildi. Geriye doğru adimsal lojistik regresyon sırasında değişkenleri çıkartma kriterlerimiz $p=0,05$ idi.

Bulgular

Çalışma süresince YYBÜ'müzde DH ≤ 34 hafta olan 137 yenidoğanı değerlendirdik. Kırk yedi olguya (%34,3) PR tanısı konuldu. On beş olguda (%10,9) şiddetli PR saptandı ve tedavi edildi.

Tek değişkenli analiz, PR'nin p değerlerinin anlamlılık sırasına göre GA, GH, PDA, RDS, eritrosit transfüzyonu, apne, düşük trombosit sayısı, ventilasyon ihtiyacı, sürfaktan ve sepsis ile ilişkili olduğunu gösterdi. Risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Takiben yapılan lojistik regresyon analizinde, doğum sonrası ilk haftada vücut ağırlığı, GH ve düşük trombosit sayısının PR gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu. Ayrıca lojistik regresyon analizi, GH, ventilasyon ve postnatal ilk haftada trombosit sayısının düşük olmasının bağımsız olarak şiddetli PR ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Doğum sonrası ilk haftada trombosit sayısının düşük olmasının hem PR gelişimi hem de progresyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu.

Ortalama GH, Grup A'da $31,3 \pm 2,2$ hafta, Grup B'de $28,5 \pm 1,8$ hafta ve Grup C'de $27,4 \pm 1,5$ hafta idi. Grup A'nın ortalama GH'si Grup B ve Grup C'den anlamlı derecede farklıydı (her ikisi için $p < 0,05$). Grup B ve C arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,17$).

Postnatal birinci haftada ortalama trombosit sayısı Grup A'da $280 \pm 103 \times 10^3/\mu\text{L}$, Grup B'de $222 \pm 69 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve Grup C'de $214 \pm 62 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi. Post hoc analize göre, Grup A'nın ortalama trombosit sayısı Grup B ve C'den anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,002$). Grup B ve C arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,9$).

PR tanısı konulan haftasındaki ortalama trombosit sayısı Grup B'de $339 \pm 147 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken Grup C'de $366 \pm 121 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi. Grup B ve C istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Tartışma

PR insidansı, çalışma tasarımları ve sağkalım oranlarındaki farklılar ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine bağlı olarak ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Mevcut çalışmada, toplam PR insidansı %34,3 iken, bebeklerin %10,9'unda

Tablo 1. Prematüre retinopatisi (PR) olan ve olmayan bebeklerin demografik özellikleri ve morbiditelerinin karşılaştırılması				
	A grubu	B grubu	C grubu	p
Sayı: 137	90	32	15	
Cinsiyet (erkek/kız)	48/42	18/14	7/8	0,828
Gebelik yaşı (hafta)	31,3±2,2	28,5±1,8	27,4±1,5	<0,001
Doğum ağırlığı (g)	1.622±408	1.166±254	1.002±258	<0,001
Respiratuvar distres sendromu	21 (%23,3)	19 (%59,4)	12 (%80,0)	<0,001
Sepsis	15 (%16,7)	12 (%37,5)	12 (%80,0)	<0,001
Nekrotizan enterokolit	9 (%10,0)	7 (%21,9)	3 (%20,0)	0,190
Patent duktus arteriozus	5 (%5,6)	7 (%21,9)	5 (%33,3)	0,002
İntraventriküler kanama	3 (%3,3)	3 (%9,4)	2 (%13,3)	0,193
Apne	26 (%31,0)	27 (%84,4)	13 (%86,7)	<0,001
Eritrosit transfüzyonu	25 (%27,8)	23 (%71,9)	13 (%86,7)	<0,001
Birden çok gebelik	27 (%30,0)	13 (%40,6)	2 (%13,3)	0,163
Mekanik ventilasyon	6 (%6,7)	7 (%21,9)	9 (%60,0)	<0,001
Sezaryen	83 (%92,2)	29 (%90,6)	13 (%86,7)	0,772
Sürfaktan	21 (%23,3)	18 (%56,3)	10 (%66,7)	<0,001
Trombosit sayısı (postnatal ilk hafta)	280±103	222±69	214±62	0,002
Trombosit sayısı (PR tanısında)	--	339±147	366±121	0,551
Değerler yenidoğanların sayısı (parantez içinde yüzdesi) veya ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. A grubu: retinopati yok; B grubu: hafif PR; C grubu: lazer tedavisi yapılan PR, PR: Prematüre retinopatisi				

şiddetli PR izlenmiştir. Bu sonuçlar gelişmekte olan ülkelerin oranlarına benzerdir.^{17,18,19}

Gelişmekte olan ülkelerde, DA ve GH'si daha büyük bebekler PR gelişme riski vardır.^{20,21} Bu nedenle, mevcut çalışmaya GH ≤34 haftalık bebekler dahil edilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir PR çalışmasında, Türkiye'de GH ≤34 hafta veya DA <1.700 g olan bebeklere fundus muayenesi yapılması önerilmiştir.²²

Çalışmamızda düşük GH, düşük DA ve doğumdan sonraki ilk hafta trombosit sayısının düşük olması PR gelişimi için bağımsız risk faktörleriydi. Ayrıca düşük GH, ventilasyon ihtiyacı ve doğumdan sonraki ilk hafta trombosit sayısının düşük olması, PR progresyonu için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Hem düşük GH hem de düşük DA, retinanın savunmasız yapısı göz önüne alındığında, doğumda tamamlanmamış vasküler ve nöral retina gelişimiyle ilişkilidir.⁴ Çalışmamızda lojistik regresyona göre hafif ve şiddetli PR gelişimi için GH bağımsız bir risk faktörüydü. Ancak DA şiddetli PR için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü değildi. Bu sonuç, PR'nin ilerlemesini önlemek için kilo alımının önemini gösterebilir.^{23,24,25}

PR ve kan transfüzyonu arasındaki ilişki iyi bilinmektedir.²⁶ GH ve DA'ya ek olarak, prematüre bebeklere yapılan kan transfüzyonlarının sayısı PR'nin önemli bir göstergesi olmuştur. Stutchfield ve ark.²⁶ transfüzyon ile fetal hemoglobinin yetişkin hemoglobine dönüştürülmesinin retinaya hızlı bir şekilde oksijen taşınmasını artırarak PR gelişimine neden olabileceği hipotezini ileri sürmüştür. YYBÜ'müzde gerekli durumlarda tam kan

transfüzyonu yerine eritrosit transfüzyonu yapıldı. Bu nedenle çalışmamızda eritrosit transfüzyonu ve trombosit sayısı bağımsız risk faktörleri olarak kabul edildi. Eritrosit transfüzyonu PR için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır, ancak bu sonuç bu bebeklerde başka birçok risk faktörü bulunmasından kaynaklanıyor olabilir.

Trombositlerde bazı pro- ve anti-anjiyojenik regülatörlerin birlikte bulunduğu ve taşındığı gösterilmiştir.^{11,12} Trombositlerde alfa granüllerin IGF-1, IGF bağlayıcı protein 3 (IGF-1 için primer serum bağlayıcı protein), VEGF ve trombosit kökenli büyüme faktörünü içerdiği gösterilmiştir. IGF-1 ve VEGF düzeyleri PR gelişimi için kritik öneme sahiptir.²⁷ Düşük trombosit sayısı ve PR gelişimini birbirine bağlayan mekanizma hakkındaki ilk hipotezimiz, IGF-1'i trombositlerin sağlaması üzerine kuruludur. VEGF ile indüklenen vasküler büyüme için IGF-1 gereklidir ve erken gebelik haftasında trombosit sayısının düşük olması vaskülogenezi yavaşlatarak zon 1 PR gelişmesine yol açar.

PR, iç retina ve preretinal kavitede patolojik anjiyogenezin izlendiği bir hastalıktır.²⁸ Yeni oluşan kan damarları olgunlaşmamış olup vasküler sızıntıya yol açabilirler.²⁸ Perisitler, anjiyogenezde çok önemli bir role sahiptir ve endotel hücreleri için sağkalım sinyallerine katkıda bulunurlar.²⁹ Perisit canlılığı için PDGF gereklidir.³⁰ Ayrıca, endotel hücrelerinin hem çoğalması hem de göçü için PDGF esastır.³⁰ Perisit eksikliği endotelial hiperplazi, kapillerde dilatasyon, endotelial hücrelerde şekil bozukluğu ve transendotelial geçirgenlikte artış ile bağlantılıdır.³⁰ Hammes ve ark.³¹ retinanın geliştiği erken postnatal dönemde PDGF'den yoksun farelerin, yabani

tip farelere kıyasla daha az perisite sahip olduğunu göstermiştir. Diyabetik retinopatinin proliferatif fazını araştırmak için oksijenle indüklenen proliferatif retinopatinin (PR'ye benzer) bir modeli olan PDGF- β reseptöründen yoksun fareler kullanılmıştır. PDGF- β reseptöründen yoksun farelerde, yabancı tipe kıyasla perisit sayısı anlamlı düzeyde düşük ve aselüler kapiller damar sayısı ise anlamlı düzeyde yüksektir. Yüksek oksijen içeren ortama maruz bırakıldıktan sonra, PDGF- β reseptöründen yoksun farelerde hipoksiye neovasküler yanıt neredeyse iki katına çıkmıştır. Ayrıca, PDGF- β reseptörünün yokluğunda endotel hücrelerinde dejenerasyon (göstergesi dar damarlardır) ve obstrüktif oklüzyon meydana geldiğini bildirmişlerdir.³¹ Perisitler muhtemelen endotel hücre sağkalımını teşvik etmede ve endotel hiperplazisini sınırlamada rol oynamaktadır. Düşük trombosit sayısı ile PR gelişimini birbirine bağlayan mekanizma hakkındaki ikinci hipotezimiz PDGF eksikliğidir. Literatür verileri ve sonuçlarımız, yüksek VEGF seviyelerinin (örneğin PR), dolaşımdaki PDGF seviyelerinin düşük olmasına bağlı perisit örtüsü eksikliği, neovasküler yanıtın artmasına neden olabileceğini göstermektedir.

PR modellerinde, yenidoğan sıçanların retinalarında oluşturulan hiperoksi, VEGF seviyelerini düşürmüş ve retinal anjiyogenezi zayıflatmıştır.^{32,33} İkinci haftada oda havasının göreceli olarak hipoksik olması, VEGF sentezinin artmasına ve patolojik anjiyogeneze neden olmuştur.³⁴ PR'nin bu proliferatif evresi sırasında VEGF seviyeleri lokal ve sistemik olarak artar.³⁵

VEGF, hipoksiden sonra endotel hücre göçünü ve proliferasyonunu indükler.³⁶ Bu dönemde trombositopeni perisit canlılığı için gerekli olan PDGF eksikliğini derinleştirebilir. PDGF eksikliği patolojik anjiyogenez ile sonuçlanabilir.

Vinekar ve ark.¹², serum trombosit transfüzyonlarından sonra gerileyen, şiddetli trombositopeninin eşlik ettiği agresif bir arka PR olgusunu sunmuştur. Jensen ve ark.¹¹ zon 1 olgularda trombositopeni ile zon 1 PR varlığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçları trombositopeninin zon 1 PR için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Cakir ve ark.³⁷, postmenstrüel yaş (PMY) ≥ 30 haftayken geçirilen herhangi bir trombositopeni atağının, fare PR modelinde şiddetli PR ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar farelerin ortalama haftalık trombosit sayısını değerlendirmiş ve şiddetli PR grubu ile PR gelişmeyen veya daha az şiddetli PR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir. Diğer taraftan, Jensen ve ark.³⁸ doğumdan 34 haftalık PMY'ye kadar trombositopeninin şiddetli PR ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda bebeklerin doğum haftasındaki trombosit sayılarını değerlendirdik ve düşük trombosit sayısının PR gelişimi için bir risk faktörü olduğunu bulduk. Sonuçlarımız Jensen ve ark.'nın³⁸ yaptığı çalışma ile uyumludur.

Çalışmamıza zon 1 ve zon 2 olarak sınıflandırılan tüm PR olguları dahil edildi. Trombosit sayıları trombositopeni seviyesine ulaşmamasına ve bebeklerin hiçbirinin trombosit transfüzyonuna ihtiyacı olmamasına rağmen, PR gelişen bebeklerle gelişmeyenler arasında trombosit sayısında anlamlı fark vardı. Trombositler, VEGF ve PDGF gibi anjiyojenik regülatör proteinleri depolar, taşıır ve bu faktörlerin ana

düzenleyicisidirler.¹³ Bulgularımız, dolaşımdaki trombositlerde bulunan büyüme faktörlerinin PR'ye karşı potansiyel koruyucu bir role sahip olduğunu ve retinal vasküler matürasyon için gerekli olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Trombosit sayısı düşük olan bebeklerde PR gelişme riski daha yüksek olabilir. Bulgularımız ayrıca, bebeklerde PR gelişme olasılığını öngörmek için model geliştiren çalışmalara katkıda bulunabilir. Trombositopeni ve PR arasındaki olası ilişkiyi tanımlamak için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Bu araştırmada kullanılan istatistiklere katkılarından dolayı Çağla Sarıtürk'e özel teşekkürlerimi sunuyorum.

Etik

Etik Kurul Onayı: İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen tüm işlemler, yerel komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve güncellemeleri ve benzer etik standartlara uygundur.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklerin ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Ş.K., H.G., G.Y., İ.A., Dizayn: N.Ş.K., H.G., G.Y., İ.A., Veri Toplama veya İşleme: N.Ş.K., H.G., G.Y., İ.A., Analiz veya Yorumlama: N.Ş.K., H.G., G.Y., İ.A., Literatür Arama: N.Ş.K., H.G., G.Y., İ.A., Yazan: N.Ş.K., H.G., G.Y., İ.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005;116:15-23.
- Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74(Suppl 1):35-49.
- Austeng D, Källén KB, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmström GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1315-1319.
- Kocabeyoglu S, Kadayıfçılar S, Eldem B. Retinopathy of Prematurity; Risk Factors, Prognosis and Treatment. *Turk J Ophthalmol*. 2011;41:128-132.
- Aclimandos W. Seventy years of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:899-900.
- Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999;104(3 Pt 1):514-518.
- Gupta VP, Dhaliwal U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J. Retinopathy of prematurity-risk factors. *Indian J Pediatr*. 2004;71:887-892.
- Ali AA, Gomaa NAS, Awadein AR, Al-Hayouti HH, Hegazy AI. Retrospective cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. *Acta Paediatr*. 2017;106:1919-1927.

9. Mitsiakos G, Papageorgiou A. Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. *Hippokratia*. 2016;20:121-126.
10. Akkoyun I, Oto S, Yılmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, Akgun S, Akova YA. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;10:449-453.
11. Jensen AK, Ying GS, Huang J, Karp K, Quinn GE, Binenbaum G. Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2011;15:e3-e4.
12. Vinekar A, Hegde K, Gilbert C, Braganza S, Pradeep M, Shetty R, Shetty KB. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Retina*. 2010;30(4 Suppl):S20-S23.
13. Italiano JE Jr, 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 alpha granules and differentially released. *Blood*. 2008;111:1227-1233.
14. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, Holmström G, Hård AL, Smith LE, Wallin A, Hallberg B, Hellström A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity is associated with multiple infectious episodes and thrombocytopenia. *Neonatology*. 2017;111:79-85.
15. 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;131:189-195.
16. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684-1694.
17. Tavosnanska J, Carreras IM, Fariña D, Luchtenberg G, Celadilla ML, Celotto M, Ferreira N, González J, Grois I, Lamelas J, Madyks M, Menalled A, Panzitta M, Petrucci N, Solana C, Somaruga L, Caparrós S, Capriata A, Gangi D, Goyeneche N, Molina P, Nagel D, Orsini J, Piñón AL, Rojas E, Roldán L, Rubio C, Russmann M, Siniscalco M. Mortality and morbidity of very low birth weight newborn infants assisted in Buenos Aires public hospitals. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110:394-403.
18. Hungi B, Vinekar A, Datti N, Kariyappa P, Braganza S, Chinnaiah S, Donthi K, Shetty B. Retinopathy of prematurity in a rural neonatal intensive care unit in south India-a prospective study. *Indian J Pediatr*. 2012;79:911-915.
19. Vătavu I, Nascutzy C, Ciomărtan T, Brezan F, Anca I, Stoicescu S. Retinopathy of prematurity-screening results. *Oftalmologia*. 2010;54:110-117.
20. Tabarez-Carvajal AC, Montes-Cantillo M, Unkrich KH, Trivedi RH, Peterseim MMW. Retinopathy of prematurity: screening and treatment in Costa Rica. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1709-1713.
21. Esen E, Erdem E, Yar K, Demircan N, Soylu M. Results of Screening for Retinopathy of Prematurity: How the Ideal Screening Program Should Be? *Turk J Ophthalmol*. 2014;44:42-46.
22. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T, TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:1711-1716.
23. Wang ZH, Gao PF, Bai H, Li YY. Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol*. 2015;8:1207-1210.
24. Anuk İnce D, Gülcan H, Hanta D, Ecevit A, Akkoyun I, Kurt A, Tarcan A. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr*. 2013;55:304-308.
25. Jung JL, Wagner BD, McCourt EA, Palestine AG, Cerda A, Cao JH, Enzenauer RW, Singh JK, Braverman RS, Wymore E, Lynch AM. Validation of WINROP for detecting retinopathy of prematurity in a North American cohort of preterm infants. *J AAPOS*. 2017;21:229-233.
26. Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye (Lond)*. 2017;31:1451-1455.
27. Yenice Ö, Ashour A, Çerman E, Firat R, Haklar G, Sirikçi Ö, Akman I, Kazokoglu H. Serum Erythropoietin, Insulin-Like Growth Factor 1 and Vascular Endothelial Growth Factor in Ethio-pathogenesis of Retinopathy of Prematurity. *Turk J Ophthalmol*. 2012;42:423-428.
28. Reynaud X, Dorey CK. Extraretinal neovascularization induced by hypoxic episodes in the neonatal rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:3169-3177.
29. Verbeek MM, Otte-Höller I, Wesseling P, Ruiter DJ, de Waal RM. Induction of α -smooth muscle actin expression in cultured human brain pericytes by transforming growth factor- β 1. *Am J Pathol*. 1994;144:372-382.
30. Hellström M, Gerhardt H, Kalén M, Li X, Eriksson U, Wolburg H, Betsholtz C. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. *J Cell Biol*. 2001;153:543-554.
31. Hammes HP, Lin J, Renner O, Shani M, Lundqvist A, Betsholtz C, Brownlee M, Deutsch U. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2002;51:3107-3112.
32. Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodeling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development*. 1998;125:1591-1598.
33. Akkoyun I. Pathophysiology of Retinopathy of Prematurity. *Turk J Ophthalmol*. 2012;42:63-67.
34. Moravski CJ, Kelly DJ, Cooper ME, Gilbert RE, Bertram JF, Shahinfar S, Skinner SL, Wilkinson-Berka JL. Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000;36:1099-1104.
35. Hellgren G, Löfqvist C, Hård AL, Hansen-Pupp I, Gram M, Ley D, Smith LE, Hellström A. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in relation to retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2016;79:70-75.
36. Bressler SB. Introduction: understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(10 Suppl):S1-7.
37. Cakir B, Liegl R, Hellgren G, Lundgren P, Sun Y, Klevebro S, Löfqvist C, Mannheimer C, Cho S, Poblete A, Duran R, Hallberg B, Canas J, Lorenz V, Liu ZJ, Sola-Visner MC, Smith LE, Hellström A. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI Insight*. 2018;3:e99448.
38. Jensen AK, Ying GS, Huang J, Quinn GE, Binenbaum G. Longitudinal study of the association between thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2018;22:119-123.