

Prematüre Retinopatisinde Neonatal Risk Faktörleri ve İnsidans

Neonatal Risk Factors and Incidence of Retinopathy of Prematurity

Tülin ARAS ÖĞREDEN^a, Zeynep SEYMEN^a, İrfan PERENTE^b, Erdem ERİS^c,
Serdar CÖMERT^d, Gülşen ACAR^d

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Beyoğlu Göz Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE

^cSağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

^dSağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen olgularda prematüre retinopati [retinopathy of prematurity (ROP)] görülme sıklığını, risk faktörlerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2015-Nisan 2017 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören 128 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Herhangi bir evre ROP tespit edilmeyen ve edilmiş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalar 25 farklı neonatal risk faktörü açısından tarandı. Niceliksel verilerin analizinde Mann-Whitney U, niteliksel verilerde ki-kare test kullanıldı. Etki düzeyleri binary lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. **Bulgular:** Toplamda (n=128) ROP oranı %35,2 bulundu. Bu oran 28 hafta ve altında %67,6, 29 ile 32 hafta arasında %35,4 ve 33 hafta üzerinde %5,7 bulundu. ROP, 1.000 g altındaki olgular için %78,9, 1.000-1.500 g arasında %42,5, 1.500 g üzerinde %12,7 olarak tespit edilmiştir. Doğum haftası ve kilosu ile ROP sıklığı ters orantılıydı. Serbest oksijen uygulanan gün sayısı, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı [continuous positive airway pressure (CPAP)] ve entübasyon uygulama gün sayısı ROP riskini arttırmaktaydı (herbiri p=0,000). Son ikisi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (sırasıyla odds=1,223 ve 1,408). Pnömotoraks, BPD ve RDS varlığı riski arttırmakta (sırasıyla p=0,050, p=0,000, p=0,002), surfaktan uygulaması (odds=0,038) bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Transfüzyon sayısı (p=0,000), resüsitasyon (p=0,013), 1. ve 5. dakika APGAR skoru (sırasıyla p=0,001, p=0,000) uzamış TPN (p=0,000, İKK (p=0,000), kafein kullanımı (p=0,037), sepsis (p=0,002) ve fenobarbital (p=0,003) ROP hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Anemi (p=0,060), çoğul gebelik (p=0,191), fototerapi (p=0,263), hipotansiyon (p=0,577), inotropik kullanımı (p=0,620), hipoglisemi (p=0,905), hipotiroidi (p=0,947), NEK (p=0,661) ve PDA (p=0,150) ROP ile ilişkili bulunmamıştır. Tedavide 12 olguya diod lazer fotokoagülasyon, 8 hastaya intavitreal enjeksiyon, 2 olguya kombine tedavi uygulandı. Komplikasyon izlenmedi. **Sonuç:** ROP gelişiminde doğum hafta ve kilosu ile birlikte entübasyon ve nazal CPAP süresi ile surfaktan uygulaması en önemli risk faktörleridir.

ABSTRACT Objective: To evaluate the incidence, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity (ROP) in neonatal intensive care unit. **Material and Methods:** Cases (n=128) who were hospitalized in neonatal intensive care unit were evaluated by retrospective method between January 2015-April 2017. The cases were divided into two groups: Those with and without ROP. Cases were screened for 25 different neonatal risk factors. For analysis Mann-Whitney U test and chi-square test were used. The effect levels were investigated by binary logistic regression analysis. The results of the treated group were evaluated. **Results:** Different oxygen therapy modalities (free oxygen, nasal-continuous positive airway pressure (CPAP) and intubation) increased the risk of ROP (p=0.000 for each). The last two of them were found to be independent risk factors (odds=1.223 and 1.408, respectively). Pneumothorax, BPD and RDS increased the risk (p=0.050, p=0.000, p=0.002, respectively). Surfactant (odds=0.038) observed as an independent risk factor. Transfusion (p=0.000), resuscitation (p=0.013), APGAR 1st and 5th minute scores (p=0.001, p=0.000, respectively), prolonged TPN (p=0.000), ICH (p=0.000), caffeine therapy (p=0.037), sepsis (p=0.002) and phenobarbital (p=0.003) were associated with ROP. Anemia (p=0.060), multiple pregnancy (p=0.191), phototherapy (p=0.263), hypotension (p=0.577), inotropic use (p=0.620), hypoglycemia (p=0.905), hypothyroidism (p=0.947), NEC (p=0.661) and PDA (p=0.150) were not associated with ROP. Diode laser photocoagulation was performed in 12 cases, intravitreal injection in 8 cases, and combined treatment in 2 cases. No complications were observed. **Conclusion:** The most important risk factors in the development of ROP are duration of intubation and nasal cpap and surfactant therapy together with gestational week and weight.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi; risk faktörleri; epidemiyoloji; oksijen solunum tedavisi; sürekli pozitif havayolu basıncı; entübasyon intratrakeal; pulmoner surfaktanlar

Keywords: Retinopathy of prematurity; risk factors; epidemiology; oxygen inhalation therapy; continuous positive airway pressure; intubation intratracheal; pulmonary surfactants

Correspondence: Tülin ARAS ÖĞREDEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: tulinasar@hotmail.com



Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 03 Mar 2019

Received in revised form: 29 Mar 2020

Accepted: 06 Apr 2020

Available online: 17 Apr 2020

2146-8990 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prematüre retinopatisi [retinopathy of prematurity (ROP)] retinanın damarsal bozukluğu sonucu prematüre bebeklerde oluşan proliferatif bir vitreoretinopatidir. Çocukluk çağıının önlenebilir görme kaybı nedenleri arasında ilk sıralarda yer alması nedeni ile ciddi bir hastalıktır.¹

Hastalık ilk defa 1942 yılında tanımlanmıştır. Bunu takip eden dekada ROP sonucu binlerce bebekte körlük gelişmesi dikkatleri bu hastalık üzerine çekmiş ve etiyolojide kontrolsüz oksijen tedavisi suçlanmıştır. 1960'ların başında oksijen desteğinde kısıtlamaya gidilmiş, bu sayede hastalık sıklığı azalsa da neonatal mortalite ve morbiditenin arttığı izlenmiştir. 1970'li yıllarda ikinci epidemik dönem yaşanmıştır. Gözlemler, hastalığın etiyolojisinde oksijen konsantrasyonu dışında başka faktörlerin olduğu fikrini desteklemiştir.

Bugüne kadar ROP riski ile ilişkili prenatal ve postnatal birçok etken incelenmiştir. Düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş ve oksijen destek tedavileri en çok incelenen risk faktörleridir. Bu çalışmalar ışığında, dünya genelindeki ROP tarama programları yenidoğanın gestasyon haftası ve doğum kilosunu temel alarak oluşturulmuştur. Yine de tüm programlar, risk faktörü mevcut olan daha büyük hafta ve kilodaki vakaları kapsayan bir istisna içerir. Bu nedenlerle ROP risk faktörlerini iyi bilmek, erken tanı ve tedavi ile kalıcı görsel hasar oluşumunu önlemek adına önemlidir.

Bu çalışmada, kliniğimizde yatarak tedavi gören prematüre hastalardaki retinopati sıklığını ve risk faktörlerini araştırdık. Oksijen destek tedavi çeşitlerini farklı konsantrasyonda oksijen sağlaması nedeni ile ayrı ayrı inceledik. Olabildiğince çok sayıda faktörü inceleyerek birlikte sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif randomize vaka kontrol çalışması 1 Ocak 2015-1 Nisan 2017 tarihleri arasında Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım biriminde yatarak takip olan 128 hastadan oluşmaktadır. Çalışma Helsinki Bildirgesi kriterleri dâhilinde yapılmış olup, etik kurul onayı Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesinden Nisan 2017 tarihinde alındı.

Türkiye ROP rehberi esas alınarak, 32 hafta ve 1.500 g altındaki bebekler ve yenidoğan uzmanının riskli gördüğü 32 haftadan büyük vakalar muayene edildi.² Muayeneden yaklaşık 1 saat önce, 5 dk ara ile üçer defa %1'lik tropikamid ve %2,5'lik fenilefrin damlatılarak pupillalar genişletildi. Kapak spekulumu takılıp binoküler indirekt oftalmoskop ile fundus muayenesi yapıldı. İlk göz muayenesi ROP rehberine göre 31. gestasyon haftanın bitmesi beklenerek doğum tarihinden sonraki 4. hafta yapıldı. Göz muayeneleri aynı hekimler tarafından uygulandı. Muayeneye 1-3 hafta ara ile vaskülarizasyon tamamlanmaya kadar devam edildi. Vasküler gelişimin erken dönemde kesildiği, evre gelişmeksizin düz neovaskülarizasyonlar ve plus hastalığı ile karakterize durum agresif posterior ROP (APROP) olarak tanımlandı.

Çalışmada belirtilen hastalık evresi, tüm takip boyunca tespit edilen en ileri evre olarak kaydedildi.

Tıbbi kayıtlar retrospektif incelenerek önceden oluşturulmuş bir forma kaydedildi. Hastalık tespit edilmeyenler grup 1, her hangi bir evrede ROP veya APROP tespit edilenler grup 2 olarak sınıflandı. Ayrıca, hastalar doğum ağırlığına göre 1.000 g'ın altı, 1.000-1.500 g arası ve 1.500 g'ın üzeri olarak 3 gruba ayrıldı. Gestasyon yaşı annenin son âdet tarihine, ultrason ölçümlerine ve ilk 24 saat içerisinde gerçekleştirilen Modifiye Ballard skorlamasına göre yapıldı.³ Respiratuar distres sendromu (RDS) tanısı yaşamın ilk 4 saati içinde ortaya çıkıp, en az 24 saat devam eden solunum sıkıntısı, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı [continuous positive airway pressure (CPAP)] veya entübe olarak mekanik ventilasyon desteği gerekmesi, akciğer grafisinde tipik RDS bulguları (hava bronkogramı, retikülogranüler görünüm, kompliyans ve hava azlığı) olması ve arteriyel kan gazlarının değerlendirilmesi ile koyuldu.

Nekrotizan enterokolit tanısı Bell ve ark.nın sınıflamasına göre yapıldı.⁴ Bronkopulmoner displazi (BPD) tanısı, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayımlanan ölçütlere göre konuldu.⁵ Doğum sonrası 28. gün ve/veya 36. gebelik haftasına gelmesine rağmen oksijen tedavisi kesilemeyen hastalar BPD tanısı aldı.

İntrakraniyal kanama, Papile ve ark.nın sınıflamasına göre derecelendirildi.⁶ Transfüzyon uygulamasında hastaların yatış süreleri boyunca uygulanan eritrosit süspansiyonu transfüzyonları değerlendirmeye alındı şeklinde üç grupta değerlendirildi.

Gereken hastalara, ROP'de erken tedavi kriterlerine göre tedavi uygulandı (zon I'de evre 1/evre 2 ROP ve "artı" hastalık veya zon I'de evre 3 ROP/zon II'de evre 2/evre 3 ROP ve "artı" hastalık).⁷ İntravenöz fentanil altında diod lazer fotokoagülasyon (Iridex OcuLight SL/SLx 810 nm diode laser, Mountain View, CA, ABD) uygulandı. İntravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)], agresif posterior ROP (APROP) saptanan hastalara intravenöz fentanil ile göze %5 betadin uygulamasını takiben limbusun 1 mm gerisinden 27 G iğne ucu ile 0,5 mg/0,02 mL bevacizumab şeklinde uygulandı.

İstatistiksel analizler, SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde t-testi ve Mann-Whitney U testi, niteliksel verilerde ki-kare test kullanıldı. Etki düzeyleri binary lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların 37 (%28,4)'si kız, 91 (%71,1)'i erkekti. Ortalama gestasyon haftası $29,22 \pm 2,53$ (24-35) hafta idi.

Hastaların 83 (%64,8)'ünde ROP gelişmeksizin retinal damarlanma tamamlandı (Grup 1), 45 (%35,2) hastada ise herhangi bir evrede ROP tespit edildi (Grup 2).

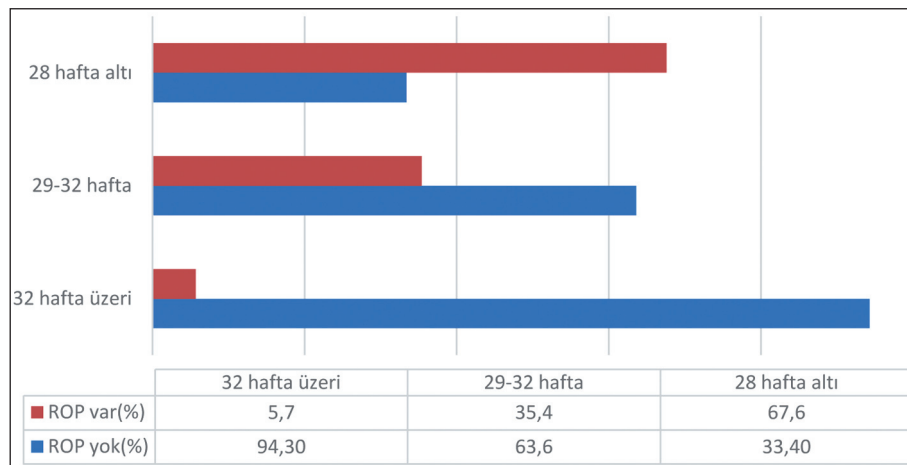
Doğum haftasına göre ROP oranları Şekil 1'de gösterilmiştir. Takip süresince aynı hastanın 2 gözündeki evreler, farklı derecelerde ve hızlarda ortaya çıksa da en ileri evrenin her 2 gözde eşit olduğu tespit edildi.

Tüm hastalarda (n=128) ROP görülme oranı %35,2 bulundu. Bu oran 28 hafta ve altında %67,6, 29 ile 32 hafta arasında %35,4 ve 33 hafta üzerinde %5,7 bulundu.

Hastalık gelişen vakalar (Grup 2) kendi içinde değerlendirildiğinde %46,7'si 28 hafta ve altında, %48,9'u 29 ile 32 hafta arasında ve %4,4'ü 33 hafta üzerinde idi ve doğum haftası azaldıkça ROP sıklığı artmaktaydı.

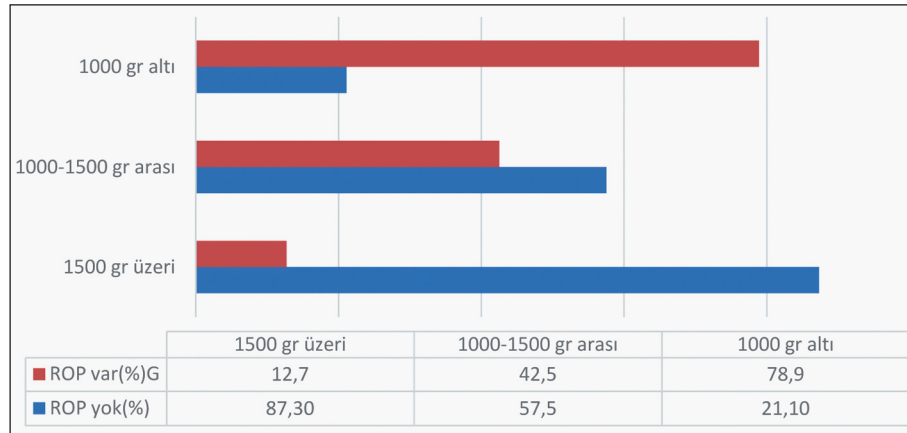
Doğum ağırlığına göre hastaların 19 (%14,8)'u 1.000 g ve altında, 54 (%42,2)'ü 1.000-1.500 g arasında, 55 (%43)'i 1.500 g üzerideydi. Doğum ağırlıklarının ortalaması $1636,63 \pm 714,01$ (580-3850) g idi. Herhangi bir evre ROP oranı, 1.000 g altındakiler için %78,9, 1.000-1.500 g arasında %42,5, 1.500 g üzerinde %12,7 olarak tespit edilmiştir. Doğum kilosuna göre ROP oranları Şekil 2'de gösterilmiştir.

Grup 2 kendi içinde değerlendirildiğinde %33,3'ü 1.000 g ve altında %51,1'i 1.000-1.500 g arasında ve %7'si 1.500 g üzerinde idi ve doğum kilosunu düşüştükçe ROP sıklığı artmaktaydı.



ŞEKİL 1: Doğum haftasına göre ROP oranları.

ROP: Prematüre retinopatisi.



ŞEKİL 2: Doğum kilosuna göre ROP oranları.

ROP: Prematüre retinopatisi.

Hastalık gelişen vakaların evrelere göre dağılımı şöyle idi: 14 (%10,9) hastada Evre 1, 11 (%8,6) hastada Evre 2, 16 (%12,5) hastada Evre 3, 4 (%3,1) hastada APROP. Hastaların doğumdaki gestasyon haftası ve ağırlığına göre evre dağılımları ayrıca değerlendirildi. Sonuçlar **Tablo 1** ve **Tablo 2**'te verilmiştir.

Doğum haftası ve kilosu dışındaki risk faktörleri, bunların saptandığı hasta sayısı ve istatistik sonuçları **Tablo 3**'te verilmiştir. Binary lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörleri ve Odds oranları **Tablo 4**'te verilmiştir.

Hastalık gelişmeyen vakaların retinal matürasyona ulaşması 38 ile 45. gestasyonel haftalar arasında olup ortalama 41,9 hafta idi. Matürasyon gelişene dek yapılan kontrol muayene sayısı 1 ile 8 arasında olup ortalaması 3,75 olarak bulundu. En ileri evre ROP tespit edilme haftası en erken 32, en geç 39 hafta olmak üzere ortalama 37,36 idi. ROP gelişen hastalarda matürasyon ortalama 46.7. haftada oluyor ve bu zamana kadar ortalama 12 muayene yapıyordu. Tedavi edilen 4 APROP hastasında matürasyonun 51.5. haftaya dek uzadığı tespit edildi.

Tedavide 2 hastaya hem lazer hem enjeksiyon olacak şekilde toplam 12 (%9,4) hastada diod lazer fotokoagülasyon ve 6 (%4,6) hastada intravitreal anti-VEGF uygulandı. Tedavi alan hastalarda plus hastalık (+) idi.

On hastada lazer sonrası 2-4 hafta içinde ROP evresi ve plus hastalığı geriledi. İki hastada lazere rağmen hastalığın gerilememesi nedeni ile enjeksi-

TABLO 1: Doğum haftalarına göre ROP dağılımı.

Doğum Haftası	ROP yok (n)	Evre1 (n)	Evre2 (n)	Evre 3 (n)	APROP (n)	Toplam (n) (oran)
28 Hafta altı	10	1	6	10	4	31 (%24,2)
28-32 Haftalık	40	12	5	5	0	62 (%48,4)
33 Hafta üstü	33	1	0	1	0	35 (%27,3)
Toplam	83	14	11	16	4	128

ROP: Prematüre retinopatisi.

TABLO 2: Doğum kilolarına göre ROP dağılımı.

Doğum Kilosu	ROP yok	Evre1	Evre2	Evre 3	APROP	Toplam
1.000 g altı	4	1	4	8	2	19 (%14,8)
1.001-1500 g arası	31	8	6	7	2	54 (%42,2)
1.501 g üstü	48	5	1	1	0	55 (%43)
Toplam	83 (%64,8)	14 (%10,9)	11 (%)	16 (%)	4 (%)	128 (%100)

ROP: Prematüre retinopatisi, APROP: Agresif posterior prematüre retinopatisi.

yon uygulandı. Bu hastalarda enjeksiyon sonrası hastalık geriledi ve başka bir tedavi uygulanmadı. Yapısal komplikasyon izlenmedi.

TARTIŞMA

Günümüzde uygun yoğun bakım şartlarında çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin büyük kısmı yaşamakta ve ROP tanısı alan hasta sayısı giderek artmaktadır.^{8,9}

Türkiye'de 2011-2013 yılları arasında 49 yeni-doğan yoğun bakım ünitesinde 15.745 prematüre vaka değerlendirilmiş ve toplam ROP sıklığı %30 bulunmuştur. Bu çalışmada doğum haftası düştükçe

TABLO 3: Risk faktörlerinin medyan değeri/oranı ve p değeri

Risk faktörü	Grup 1	Grup 2	p
Serbest O ₂ uygulama (gün) (n=117)	4*	8*	p=0,000 ^a
Entübasyon uygulama (gün) (n=84)	1*	5*	p=0,000 ^a
CPAP uygulama (gün) (n=116)	2*	11*	p=0,000 ^a
RDS (n=86)	57,8**	84,4**	p=0,002 ^b
Sürfaktan (n=57)	43,4**	46,7**	p=0,015 ^c
Pnömotoraks (n=9)	2,4**	15,6**	p=0,050 ^b
BPD (n=10)	0**	22,2**	p=0,000 ^b
Anemi (n=66)	39,8**	73,3**	p=0,060 ^b
Transfüzyon sayısı (n=56)	0,47**	1,56**	p=0,000 ^a
Resüsitasyon (n=18)	8,4**	24,2**	p=0,013 ^b
Apgar 1 (n=123)	7*	5*	p=0,001 ^a
Apgar 5 (n=123)	8*	6*	p=0,000 ^a
Çoğul gebelik (n=15)	14,5**	6,7**	p=0,191 ^b
Fototerapi (n=74)	54,2**	64,4**	p=0,263 ^b
Hipotansiyon (n=17)	12**	15,6**	p=0,577 ^b
İnotrop (n=57)	8,4**	11,1**	p=0,620 ^b
Hipoglisemi (n=9)	7,2**	6,7**	p=0,905 ^b
TPN (n=55)	30,1**	66,7**	p=0,000 ^b
İKK (n=7)	0**	15,6**	p=0,000 ^a
Hipotiroidi (n=3)	2,4**	2,2**	p=0,947 ^b
Kafein (n=58)	38,6**	57,8**	p=0,037 ^b
NEK (n=7)	4,8**	6,7**	p=0,661 ^b
PDA (n=33)	21,7**	33,3**	p=0,150 ^b
Sepsis (n=73)	47,4**	75,6**	p=0,002 ^b
Fenobarbital (n=16)	6**	24,2**	p=0,003 ^b

*Medyan değer, a ki-kare test, ** Oran, b Mann-Whitney U testi, n olgu sayısı, c binary logistic regression analizi.

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, RDS: Respiratuvar distres sendromu, BPD: Bronkopulmoner displazi.

TABLO 4: Binary lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörleri ve Odds oranları.

Risk faktörleri	ODSS oranları
Entübasyon uygulanan gün sayısı	1,408
CPAP uygulanan gün sayısı	1,223
Sürfaktan kullanımı	0,038

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı.

ROP oranında artış tespit edilmiş, 28 hafta ve altında doğanlarda oran %52,8; 29 ile 32 hafta arasında doğanlarda %27,6; 32 hafta üzerinde ise %13,3 tespit edilmiştir.¹⁰ Çalışmamızda tüm hastalar için ROP görülme oranı %35,2 bulundu. Yirmi sekiz hafta ve altında bu oran %67,6, 29 ile 32 hafta arasında %35,4 ve 33 hafta üzerinde %5,7 olarak tespit edildi. Lite-

ratür ile karşılaştırıldığında ROP oranımızın bir miktar yüksek olduğu izlenmektedir. Bunun da ROP tedavi merkezine sahip olmamız ve tedavi amaçlı sevk almamızla ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Hastalık gelişiminde doğum ağırlığının önemi birçok çalışmada vurgulanmıştır. Geniş kapsamlı bir çalışmanın 10 yıllık raporunda ROP oranı 750 g altındaki hastalarda %90 iken, 1.500 g üzerinde %10'dur.¹¹ Çalışmamızda 1.000 g altındaki hastalarda ROP sıklığı %78,9, 1.000-1.500 g arasında %42,5, 1500 g üzeri hastalarda %12,7 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda doğum kilosu düştükçe ROP sıklığı kadar ciddiyetinde de artış tespit ettik. Bin gram altında doğanlarda Evre 3 ROP veya APROP gelişme oranı %52,6 iken, 1.500 g üzerinde oran %1,81, 28 hafta ve altında doğanlarda ise %45,1 bulundu. Ayrıca, APROP hastalarının (n=4) tamamı 28 hafta ve 1.500 g altında olan hastalardı (**Şekil 2, Tablo 1**). Çalışmamızda doğum ağırlığının doğum haftasından daha güçlü bir risk faktörü olduğu tespit edildi (düzeltilmiş Odds oranı sırasıyla 1.869 ve 6.174).

ROP gelişiminde oksijen tedavisinin risklerini gösteren çok sayıda kontrollü çalışma olsa da oksijen tedavisinin hangi konsantrasyon ve sürede ROP üzerinde etkili olacağı konusunda kesinleşmiş bir veri yoktur. Lucey ve Dangman, hiç oksijen tedavisi almadığı hâlde ROP tespit edilen 95 hasta bildirmişlerdir.¹² Bir çalışmada (STOP-ROP) oksijen konsantrasyonunun etkisi araştırılmış, destekleyici oksijen tedavisinin eşik öncesi hastalıkta ilerleme riskini artırmadığı bildirilmiştir.¹³ Mekanik ventilasyon süresinin bağımsız risk faktörü olup olmadığı da sorgulanmıştır. Karna, gestasyon yaşı 28 hafta altında olanlarda mekanik ventilasyon süresi 2 haftanın altında ise %16,6, 2 haftanın üzerinde ise %75,9 oranında ROP saptamıştır.¹⁴ Gebeşçe ve ark., mekanik ventilasyonu yüksek risk faktörü olarak tespit etmişlerdir.¹⁵

Çalışmamızda oksijen konsantrasyonlarının farklı olduğu serbest oksijen, nazal CPAP ve entübasyon uygulama gün sayıları ayrı olarak değerlendirildi. Üç farklı oksijen uygulama yöntemiyle ROP gelişimi arasında Mann-Whitney U testi ile anlamlı ilişki saptandı (Her biri için p=0,000). Ancak binary

lojistik regresyon analizinde (BLRA) sadece CPAP ve entübasyon uygulama gün sayıları ile ROP gelişimi arasında ilişki bulunmuş ve sürelerdeki artışın ROP riskini artırdığı tespit edilmiştir [Exp(B)sırasıyla 1.223 ve 1.408].

Literatürde RDS ile ROP ilişkisini araştıran çalışmalar vardır. RDS uzun süren yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisi gerektirir, bu da retinada hiperoksemiye indükler, retinal vasküler büyümeyi durdurabilir ve ROP'ye neden olabilir. Chang, RDS'nin ROP gelişimini artırdığını bulmuştur.¹⁶ Çalışmamızda RDS ile ROP gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p=0.002).

RDS tedavisinde kullanılan sürfaktanın ROP gelişimi üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Bir yandan sürfaktanın pulmoner stabilite sağlayarak mekanik ventilasyon süresini kısalttığı ve ROP gelişimini azalttığı savunulurken, diğer yandan yaşam şansını artırması nedeni ile ROP sıklığını artırabileceği düşünülmüştür.¹⁷⁻¹⁹ Çalışmamızda sürfaktan tedavisi alan 57 hastada, binary lojistik regresyon analizinde Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark (p=0,015) ile ters yönde bir ilişki vardı ve Odds oranı 0,038'di (Tablo 4). Sürfaktanın ROP gelişimini azaltıcı etkisi olduğu tespit edildi.

Bazı araştırmalar BPD'nin ROP için anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^{20,21} Bu hastalarda oksijen kullanım süresi uzaması, özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı ROP riskinde artışa neden olabilir. Çalışmamızda BPD ile ROP arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,000).

Pnömotoraks, prematüre vakalarda daha sık görülen bir patoloji olup, etiyolojisinde resüsitasyon, mekanik ventilasyon, RDS ve pnömoni yer alır. Her biri ROP ile ilişkili etiyoloji nedeni ile pnömotoraksın bağımsız risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır.²² Bu çalışmada pnömotoraksılı 9 (%7) hastada Grup 2'de Grup 1'den istatistiksel sınırdan anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,05).

İncelediğimiz bir diğer risk faktörü ise anemi ve kan transfüzyonu idi. Prematürelere erişkin hemoglobini içeren kan transfüzyonu, oksijenin periferde serbestleşmesini kolaylaştırır ve kapillerde oksidatif hasara neden olur. Ayrıca transfüzyon, retinayı demir yükünü artırarak da etkilemektedir. Weintraub, Evre

3 ROP insidansının yenidoğanda kan transfüzyonu alanlarda 14 kat daha yüksek olduğunu bildirmiş ve bunun transfüze edilen kanın yüksek oksijen konsantrasyonunun olgunlaşmamış periferik retinal damarlar üzerinde toksik etkilere sahip olması ile ilişkilendirmiştir.²³ Ayrıca, kan transfüzyonu azalmasının şiddetli ROP insidansını azalttığını da göstermiştir. Çalışmamızda 66 (%51,6) hastada anemi tespit edildi. Grup 1 ile 2 arasında anemi açısından anlamlı fark yok iken, yapılan transfüzyon açısından anlamlı fark vardı (sırasıyla p=0,060 ve p=0,000). Hastalardaki ortalama transfüzyon sayısı 0,85 (0-8) idi. ROP gelişen hastalarda kan transfüzyonunun diğer gruptan anlamlı derecede yüksekliği (p=0,000).

Araştırdığımız bir diğer neonatal risk faktörü APGAR skorları ve doğum sonrası resüsitasyon ihtiyacı idi. Skorun 4-6 arasında olması düşük kabul edilir. Prematürte arttıkça APGAR değerleri düşmektedir. Bir çalışmada, APGAR skorunun 5 veya daha az olması ROP gelişimi açısından risk faktörü olmasa da ROP'nin tedavi gerektiren aşamalara ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.²⁴ Çalışmamızda 5 hastada doğum sonrası spontan solunum olmaması ve kalp tepe atımının dakikada 60'ın altında olması nedeni ile doğumhanede resüsitasyon uygulandı. Bu hastaların APGAR skorları değerlendirilemedi. Geri kalan 123 hastada 1. dk APGAR medyan değeri Grup 1'de 7, Grup 2'de 5; 5. dk APGAR medyan değeri Grup 1'de 8, Grup 2'de 6 bulundu. Grup 2'de Grup 1'e göre 1 ve 5. dk APGAR skoru anlamlı derecede düşüktü (sırayla p=0,001 ve p=0,000). Doğumda resüsitasyon ihtiyacının ROP için risk faktörü olup olmadığı ayrıca değerlendirildi. De Mauro ve Sabzehei'nin araştırmalarında resüsitasyon ihtiyacı risk faktörü olarak tespit etmişlerdir. Peters ise resüsitasyon için %100 ve %40 oranında oksijen kullanımının ROP oranını farklı değerlerde etkilediğini tespit etmiştir.²⁵⁻²⁷ Çalışmamızda resüsitasyon uygulamasının ROP riskini anlamlı derecede artırmadığı sonucuna vardık (p=0,347).

Araştırdığımızın bir diğer risk faktörü de çoğul gebeliktir. Çoğul doğumların daha düşük gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlığı ile ilgili olarak ROP için bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Üçüz doğumları inceleyen bir çalışma

ve yapay üreme teknolojisiyle oluşan çoğul gebelikleri inceleyen bir başka çalışma çoğul doğumun bağımsız bir risk faktörü olmadığını vurgulamıştır.^{28,29} Biz de 15 adet ikiz (8 ikizlikten bir vaka anne karında sonlanmıştı) bulunan çalışmamızda tekil ve çoğul doğumlar arasında ROP gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0,191$).

Yenidoğanda geçici hiperbilirubinemi sıklığı fazla olduğundan fototerapi gerektirecek seviyede bilirubinemi esas alındı. Bazı çalışmalar bilirubinemin antioksidan etkisinin ROP riskini azaltacağı görüşünü savunmaktadır.³⁰ Bazı çalışmalar bilirubinemi ile ROP arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır.³¹ Hiperbilirubineminin ROP riskini artırdığını gösteren çalışmalar da vardır.³² Bu görüşü savunanlar hiperbilirubinemi gelişen hastaların sıklıkla genel durumu kötü bebekler olduğunu ve bunlara hiperbilirubinemi nedeni ile kan transfüzyonu veya kan değişimi endikasyonu konulduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada fototerapi almış olmak ROP gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olarak tespit edilmedi ($p=0,263$).

Düşük sistemik kan akımı, doğumdan sonraki ilk günde aşırı prematüre bebeklerde sık görülür. İnotropik ajanlarla tedavi edilir. İnotropiklerin morbidite ve mortalite üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, 30 hafta altında doğan 42 vaka dobutamin ile tedavi edilmiş ve hayatta kalma oranı anlamlı olarak arttığı hâlde ROP gelişimini de içeren sekonder sonuçlarda anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir.³³ Çalışmamızda hipotansiyon tespit edilen 17 (%13,3) hastanın istatistiksel analizinde Grup 2 ile Grup 1 arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,577$). Bu hastaların 12 (%9,4)'sinde inotrop desteği gerekmiş, inotrop desteği alanlarla almayanlar arasında da ROP gelişimi açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,620$).

Araştırdığımız bir diğer risk faktörü de total parenteral beslenme ve hipoglisemidir. Yenidoğanda hipoglisemiye yatkınlık fazladır ve sıklıkla geçicidir. Bir çalışma, kilo alım hızındaki düşüklüğün, hipoglisemi ve ROP gelişimi ile korele gittiğini bildirmiştir.³⁴ Can ve ark., total parenteral beslenmenin yüksek insülin benzeri büyüme faktörü 1 [insulin-like growth factor 1 (IGF-1)]'i indüklediğini ve bu yüzden ROP riskini azaltıcı etkisinin bulunduğunu öne sürmüşler-

dir.³⁵ Bazı çalışmalarda hipoglisemi ve parenteral beslenme ile ROP gelişimi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.³⁶ Çalışmamızda hipoglisemi anlamlı bir risk faktörü olarak tespit edilmedi ($p=0,905$). Ancak Grup 2'de TPN uygulama süresi Grup 1'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,000$). Hipogliseminin bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilemeyeceğini düşünüyoruz. Ancak uzamış TPN uygulaması, düşük doğum ağırlığı ve kilo alım hızındaki sorunlar ile ilişkilidir. Bu eşlik eden morbiditeler nedeni ile TPN süresi, ROP gelişiminde anlamlı bir faktör gibi görünmektedir.

ROP'de İKK'nin etkisi tartışmalıdır. Bu patoloji ile ROP ilişkisini araştıran az sayıda çalışma vardır.^{37,38} Bu çalışmalarda ileri prematürite ve mekanik ventilasyonun İKK riskini artırdığı ve bu hastalarda ROP'nin daha ciddi seyrettiği belirtilmiştir. Ayrıca intrakraniyal vasküler permeabilite ve vazokonstriksiyonun retinal damarlar üzerinde de etkisi olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda İKK ve ROP gelişimi arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0,000$).

Hipotiroidinin IGF ve büyüme hormonu üzerinden büyüme geriliğine etkisinin ROP'ye etki edip etmediği araştırılmıştır. Ayrıca, hipotiroidinin nöral gelişim üzerine olumsuz etkisinin retinayı da kapsayabileceği bilinmektedir. Mookadam ve ark. bir anti-tiroid ilacın sıçanda ROP'ye benzer neovaskülarizasyona neden olduğunu deneysel olarak göstermişlerdir.³⁹ Hem yüksek hem de düşük serum tiroksin seviyelerinin retinal neovaskülarizasyonu etkileyebileceğini gösteren çalışmalar vardır.⁴⁰ Bu çalışmada 128 hastanın sadece 3'ünde hipotiroidi tespit edildi. Hipotiroidi ile ROP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($p=0,947$).

Kafein kullanımı apne için sık yapılan bir uygulamadır. Kafein uygulamasının ROP'de koruyucu nitelikte olduğunu savunan çalışmalar yanında, olumsuz etkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{41,42} Çalışmamızda kafein kullanımı ile ROP arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,037$).

Nekrotizan enterokolit, bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterli bir hastalıktır. Azalan doğum ağırlığı ve azalan gestasyon yaşı ile NEK insidansı artmaktadır. Bu hastalık, ROP iyileşmesinde

gecikme ile ilişkili bulunmuştur.⁴³ Çalışmamızda NEK gelişen hasta sayısı 7 (%5,5) olup, Grup 2 ile 1 arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,661$).

Bazı çalışmalar PDA ile ROP gelişimi arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.⁴⁴ Bir çalışmada PDA, ROP gelişimi ile ters orantılı bulunmuştur.⁴⁵ Çalışmamızda Grup 2’de PDA sıklığında artış gözlenmedi ($p=0,150$).

Sepsis prematüre yenidoğanda ROP gelişimini etkileyecek birçok risk faktörünün eşlik ettiği çoklu bir sistem hastalığıdır. Sepsis nedeni ile hipoksi ve oksijen destek tedavi ihtiyacı artabilir, hastanede yatış uzayabilir, vasküler patolojiler ve serbest radikal hasarı artabilir. Bazı çalışmalarda sepsisin ROP’yi artırdığı bulunurken, Apil’in çalışmasında ilişki bulunmamıştır.^{46,47} Çalışmamızda ROP gelişen hastalarda sepsis anlamlı derecede fazla görülmüştür ($p=0,002$).

Literatürde fenobarbital kullanımının ROP gelişimi ile ilişkisini araştıran bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada fenobarbital alan 16 hastada ROP oranı yüksek bulundu ($p=0,003$). Bunun da intrakraniyal problemlerin eşlik ettiği daha kötü durumdaki hastalarda ROP sıklığının da fazla olması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda ROP gelişen hastalarda retinal matürasyona ulaşma süresinin geliştirmeyenlerden daha geç olduğunu tespit ettik. On iki (%9,4) hastada diod lazer fotokoagülasyon (2 hastaya hem lazer hem enjeksiyon) ve 6 (%4,6) hastada intravitreal anti-VEGF uygulandı. Tedavi gerektiren hastalık gelişimi açısından gruplar arasında doğum haftası ve kilosuna göre tanımlanan 3 grup arasındaki ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Gebelik yaşı ve doğum kilosu azaldıkça lazer tedavisi gerektiren hastalık gelişimi artmaktaydı. Agresif posterior ROP gelişen hastaların tamamı 28 hafta ve 1.500 g’ın altındaydı. Hastaların hiçbirinde tedavi sonrası olumsuz anatomik sonuç ile karşılaşılmadı.

SONUÇ

Hastanemiz yoğun bakım ROP oranı %35,2 bulundu. Doğum haftası ve kilosuna düştükçe ROP riski artmaktadır. Hem serbest oksijen uygulama gün sayısı hem de nazal CPAP ve entübasyon uygulama gün sayısı riski artırmakla birlikte sadece son ikisi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Pnömotoraks, BPD ve RDS varlığı riski artırmakta, sürfaktan uygulaması bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir.

Transfüzyon sayısı, resüsitasyon ihtiyacı, 1. ve 5. dk Apgar skoru, uzamış TPN ihtiyacı, İKK, kafein kullanımı, sepsis ve fenobarbital ROP hastalığı ile ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmada anemi, çoğul gebelik, fototerapi uygulaması, hipotansiyon, inotropik ajan kullanımı, hipoglisemi, hipotiroidi, NEK ve PDA varlığı risk faktörü olarak tespit edilmedi.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tülin Aras Öğreden; **Tasarım:** Tülin Aras Öğreden; **Denetleme/Danışmanlık:** İrfan Perente, Serdar Cömert; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tülin Aras Öğreden, Gülşen Acar; **Analiz ve/veya Yorum:** Tülin Aras Öğreden, Zeynep Seymen; **Kaynak Taraması:** Tülin Aras Öğreden, Erdem Eris; **Makalenin Yazımı:** Tülin Aras Öğreden; **Eleştirel İnceleme:** Zeynep Seymen, İrfan Perente, Serdar Cömert, Gülşen Acar; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Tülin Aras Öğreden.

KAYNAKLAR

1. Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child*. 2017;102(9):853-7. [Crossref] [PubMed]
2. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H, TOD ROP Komisyonu. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği; 2016. p.54.
3. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr*. 1979;95(5 Pt 1): 769-74. [Crossref] [PubMed]
4. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527-32. [PubMed]
6. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr*. 1983;103(2):273-7. [Crossref] [PubMed]
7. Early Treatment of Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment of retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1684-94. [Crossref] [PubMed]
8. Hamm W, Bolte A. [Mortality and prognosis of premature infants of very low birth weight (500-1,500 g) in relation to degree of maturity]. *Zentralbl Gynakol*. 1994;116(2):80-4. [PubMed]
9. Clemett R, Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(3): 155-63. [Crossref] [PubMed]
10. 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(12):1711-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1628-40. [PubMed]
12. Lucey JF, Dangman BA. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*. 1984;73(1):82-96. [PubMed]
13. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2): 295-310. [Crossref] [PubMed]
14. Karna P, Mutinini J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Gebeşçe A, Uslu H, Keleş E, Yildirim A, Gürler B, Yazgan H, et al. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *Turk J Med Sci*. 2016;46(2):315-20. [Crossref] [PubMed]
16. Chang JW. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *Plos One*. 2019;14(7):e0219934. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Ved GP, Upreet D, Rohit S, Piyush G, Jolly R. Retinopathy of prematurity-risk factors. *Indian J Pediatr*. 2004;71:887-92. [Crossref] [PubMed]
18. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG*. 2003;110 Suppl 20:8-16. [Crossref] [PubMed]
19. Termote J, Schali-Delfos NE, Brouwers HA, Donders AR, Cats BP. New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000;37(3):142-8. [PubMed]
20. Seiberth V, Linderkamp O, Akkoyun-Vardali I, Jendritza W, Voegelé C, Knorz MC. Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:820.
21. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(2):204-7. [Crossref] [PubMed]
22. Ali YF, El-Morshedy S, Imam AA, Abdelrahman NI, Elsayed RM, Alkholi UM, et al. The role of serum apelin in retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:387-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Weintraub Z, Carmi N, Elouti H, Rumelt S. The association between stage 3 or higher retinopathy of prematurity and other disorders of prematurity. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(5):419-24. [Crossref] [PubMed]
24. Marinov VG, Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Krasteva MB. The 5-minute apgar score as a prognostic factor for development and progression of retinopathy of prematurity. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017;59(1):78-83. [Crossref] [PubMed]
25. DeMauro SB, Roberts RS, Davis P, Alvaro R, Bairam A, Schmidt B. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2011;159(4):546-55.e1. [Crossref] [PubMed]
26. Sabzehei MK, Afjeh SA, Dastjani Farahani A, Shamsiri AR, Esmaili F. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and outcome. *Arch Iran Med*. 2013;16(9):507-12. [PubMed]
27. Peters T, Raghuvver T, Delmore P, Ahlers-Schmidt C, Barry Bloom. Oxygen therapy during resuscitation of preterm infants: a retrospective analysis. *E-Journal of Neonatology Research*. 2012;2(3):118-25.
28. Şekeroğlu MA, Hekimoğlu E, Çelik Ü. Retinopathy of prematurity in triplets. *Turk J Ophthalmol*. 2016;46(3):114-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
29. Barker L, Bunce C, Husain S, Adams GGW. Is artificial reproductive technology a risk factor for retinopathy of prematurity independent of the generation of multiple births? *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(2):174-8. [Crossref] [PubMed]
30. Heyman E, Ohlsson A, Girschek P. Retinopathy of prematurity and bilirubin. *N Engl J Med*. 1989;320(4):256. [Crossref] [PubMed]
31. Fauchère JC, Meier-Gibbons FE, Koerner F, Bossi E. Retinopathy of prematurity and bilirubin--no clinical evidence for a beneficial role of bilirubin as a physiological anti-oxidant. *Eur J Pediatr*. 1994;153(5):358-62. [Crossref] [PubMed]
32. Altunbaş HH, Kır N, Ovalı T, Dağoğlu T. [Retinopathy of prematurity: clinical course and risk factors]. *T Oft Gaz*. 2002;32:286-98.
33. Osborn DA, Paradis M, Evans N. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow. 2007;(1):CD005090. [Crossref]
34. Anuk İnce D, Gülcan H, Hanta D, Ecevit A, Akkoyun I, Kurt A, et al. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr*. 2013;55(3):304-8. [PubMed]
35. Can E, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Cömert S, Nuhoğlu A. Early aggressive parenteral nutrition induced high insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) levels can prevent risk of retinopathy of prematurity. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):403-10. [PubMed]
36. Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *J Perinatol*. 2004;24(7):435-40. [Crossref] [PubMed]
37. Watts P, Adams GG, Thomas RM. Intraventricular hemorrhage and stage 3 threshold retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(6):596-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]

38. Küçükvecilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SU, Ceylan OM, Altınsoy HI, Kılıç S, et al. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2013;55(5):467-74. [\[PubMed\]](#)
39. Mookadam M, Leske DA, Fautsch MP, Lanier WL, Holmes JM. The anti-thyroid drug methimazole induces neovascularization in the neonatal rat analogous to ROP. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(11):4145-50. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Mutapic L, Wren SM, Leske DA, Fautsch MP, Holmes JM. The effect of L-thyroxine supplementation on retinal vascular development in neonatal rats. *Curr Eye Res.* 2005;30(12):1035-40. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Zhang S, Zhou R, Li B, Li H, Wang Y, Gu W, et al. Caffeine preferentially protects against oxygen-induced retinopathy. *FASEB J.* 2017;31(8):3334-48. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
42. Hussein MA, Coats DK, Khan H. Evaluating the association of autonomic drug use to the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2014;18(4):332-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Ahmad M, Patnaik J, Thevarajah T, Cathcart J, Jung J, Singh J, et al. Delayed resolution of retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2019;23(2):90.e1-90.e6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H; Epibel Study Group. Threshold retinopathy at threshold of viability: The Epibel Study. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(2):239-42. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
45. González VI, Ferrer NC, Pueyo RV, García ME, Rite GS, Caballero PV, et al. [Is patent ductus arteriosus a risk factor for retinopathy of prematurity?]. *An Pediatr (Barc).* 2011;74(1):25-30. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Öztürk BT, Kerimoğlu H, Büyükbaş Z, Anagür A, Okka M, Özkağınıcı A. [Risk factors, screening and treatment results of retinopathy of prematurity]. *T Oft Gaz.* 2009;39(6):446-52.
47. Apil A, Oba E, Yiğit U, Vatanserver H. [Risk factors in retinopathy of prematurity]. *ŞEH Tıp Bülteni.* 2003;37:34-40.