

Prematüre Bebeklerde Trombositopeni ile Ciddi Prematüre Retinopatisi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of The Relationship Between Thrombocytopenia and Severe Retinopathy of Prematurity

Ömer ERTEKİN¹, Fatma Nur SARI¹, Özdemir ÖZDEMİR², Evrim ALYAMAÇ DİZDAR¹, Şerife Suna OĞUZ¹, Mehmet BÜYÜKTİRYAKI³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Prematüre bebeklerde tedavi gerektiren ciddi prematüre retinopatisi (ROP) gelişiminde trombositopeni varlığının prediktif değerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2015-2019 yıllarında 240/7-296/7 gestasyon hafta arasında tek bir merkezde doğan bebekler retrospektif olarak değerlendirildi. Postkonsepsiyonel <30 hafta öncesi en düşük trombosit değeri ve diğer neonatal veriler hasta kayıtlarından alındı. Trombosit değerinin <150.000 /L olması trombositopeni olarak kabul edildi. Postnatal 4-6. haftadan itibaren 1-2 hafta aralıklarla yapılan retina muayene sonuçları değerlendirildi. Çalışma popülasyonu; ROP yok veya hafif ROP ve ciddi ROP olarak 2 gruba ayrıldı. Elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: 656 bebeğin verileri incelendi. Çalışma grubunun ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı sırasıyla 27,3±1,4(24-29) hafta, 940±228(560-1280) g idi. Tedavi gerektiren ciddi ROP 52(%7,9) hastada vardı. Ciddi ROP grubunda diğer gruba göre gebelik haftası (ve doğum ağırlığı anlamlı düzeyde düşüktü. (p<0,001) Ciddi ROP grubunda trombositopeni daha sık bulundu (%41,2 vs 15,8; p<0,001). Respiratuar distres sendromu (RDS) (p=0,04), geç neonatal sepsis (p=0,048), evre3-4 intraventriküler kanama (p<0,001), orta-ağır bronkopulmoner displazi (p<0,001), hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus (p<0,001) ciddi ROP grubunda daha fazlaydı. Ayrıca ciddi ROP grubunda mekanik ventilasyon gereksinimi daha sık (p<0,001) ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi (p<0,001) de daha uzun bulundu. Lojistik regresyon analizi yapıldığında; tedavi gerektiren ciddi ROP için <28 gebelik haftası (OR 4.38, 95% CI 2.18-8.78; p<0,001), mekanik ventilasyon gereksinimi (OR 4.89, 95% CI 2.59-9.22; p<0,001) ve trombositopeninin (OR 2.49, 95% CI 1.28-4.83; p=0,007) bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü.

Sonuç: Postkonsepsiyonel <30 hafta öncesi trombositopeni ciddi ROP gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Prematüre bebeklerde normal retinal vasküler gelişimi için proanjiojenik etkileride olan trombositlerin etkinliği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, ROP, Trombositopeni

ABSTRACT

Aim: It was aimed to examine the predictive value of the presence of thrombocytopenia in the development of severe retinopathy of prematurity (ROP) requiring treatment in premature infants.

Material and Methods: babies born in a single center between 24 0/7-29 6/7 weeks of gestation in 2015-2019 were evaluated retrospectively. The lowest platelet counts before postconceptional <30 weeks and other neonatal data were obtained from patient records. Thrombocytopenia was defined as a platelet value of <150,000/L. Retinal examination results, which were performed at 1-2 week intervals from postnatal 4-6. weeks, were evaluated. Study population were divided into 2 groups as no ROP or mild ROP and severe ROP.

Results: Data of 656 infants were analyzed. The mean gestational week and birth weight of the study group were 27,3±1,4(24-29) weeks, 940±228(560-1280) g, respectively. Severe ROP requiring treatment was present in 52(7,9%) patients. Gestational week and birth weight were significantly lower in the severe ROP group compared to the other group (p<0,001). Thrombocytopenia was found more frequently in the severe ROP group (41,2% vs 15,8%; p<0,001). Respiratory distress syndrome (p=0,004), late neonatal sepsis(p=0,048), stage3-4 intraventricular hemorrhage (p<0,001), moderate-severe bronchopulmonary dysplasia(p<0,001), hemodynamically significant patent ductus arteriosus(p<0,001) was higher in the severe ROP group. In addition, the need for mechanical ventilation was found to be more frequent(p<0,001) and the transition time to full enteral feeding(p<0,001) was found to be longer in the severe ROP group. When logistic regression analysis is done; For severe ROP requiring treatment, <28 weeks of gestation (OR 4.38, 95% CI 2.18-8.78; p<0,001), mechanical ventilation requirement (OR 4.89, 95% CI 2.59-9.22; p<0,001) and thrombocytopenia (OR 2.49, 95% CI 1.28-4.83; p=0,007) were found to be independent risk factors.

Conclusion: Thrombocytopenia before <30 weeks postconceptional is an important risk factor for the development of severe ROP. The efficacy of platelets, which also have proangiogenic effects, should also be considered for normal retinal vascular development in premature infants.

Keywords: Prematurity, ROP, Thrombocytopenia

Cite as: Ertekin Ö, Sani FN, Özdemir Ö, Alyamaç Dizder E, Oğuz ŞS, Büyüktiryaki M. Prematüre Bebeklerde Trombositopeni ile Ciddi Prematüre Retinopatisi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2025;22(4):409-413.

Geliş/Received: 13.09.2023 • Kabul/Accepted: 02.08.2025

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ömer Ertekin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: omerertekin@yahoo.com.tr

Çevrimiçi Erişim/Available online at: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jgon>

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre bebeklerin tam olarak vaskülarize olmayan retinasında gelişen multifaktöriyel vazoproliferatif bir hastalıktır. ROP, dünyadaki tüm çocukluk çağı körlüklerinin yaklaşık %40'ını oluşturan çok önemli bir hastalıktır. Yenidoğan bakımı geliştikçe, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayatta kalma oranı artmakta ve sonuç olarak ROP insidansı artmaktadır (1, 2). İmmatürite ve aşırı oksijen uygulaması ROP için belirlenen başlıca risk faktörleridir. Bunların yanında ROP ile respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), anemi, trombositopeni, kan transfüzyonu, patent duktus arteriyozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), bakteriyel ve fungal sepsis ve intraventriküler kanama (İVK) gibi komorbiditeler arasındaki ilişki de araştırılmıştır (3).

Anjiyogenez, ROP'un patolojik sürecinde anahtar bir rol oynar ve pro- ve antianjiyojenik faktörlerin salınımı ile düzenlenir. OP patogenezinin iki fazdan oluştuğu düşünülmektedir. Birinci faz, doğum sonrası hiperoksiye yanıt olarak damarlarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) dahil anjiyojenik faktörlerin azalmasına ikincil vazo-obliterasyonu içerir. Avasküler retinanın metabolik taleplerinin artışına bağlı olarak gelişen retinal hipoksi, VEGF düzeylerinin yükselmesine yol açar ve bunun sonucunda ilk olarak 30-32 haftalık postmenstrüel yaşta (PMA) tespit edilebilen vazoproliferasyon ikinci fazı oluşur yada ortaya çıkar (4).

Trombositlerin, hemostaz dışında anjiyogenezin düzenlenmesini de içeren fonksiyonları vardır; trombositler ve megakaryositler hem pro- hem de antianjiyojenik mediatörleri α -granüllerinde depolar. Trombositler, VEGF, IGF-1) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi anjiyogenezin farklı anahtar düzenleyicilerini biriktirir, taşır ve iletir (5). VEGF vasküler endotelial hücre proliferasyonuna katkıda bulunan proanjiyojenik faktörlerden biridir ve ROP patogenezinde kritik bir role sahiptir. Trombositlerin patolojik retina neovaskülarizasyonundaki sınırlayıcı etkisi de bildirilmiştir (6–7). Trombositopeni erken doğmuş bebeklerde sık görülür (8, 9) ve sıklıkla sepsis ve nekrotizan enterokolit (NEK) ile ilişkilidir (10, 11). Bir vaka raporu, proliferatif ROP sırasında trombosit transfüzyonunun neovaskülarizasyonu (NV) engelleyebileceğini düşündürmektedir (12). Bazı çalışmalarda (13,14), trombositopeninin şiddetli ROP ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, trombositopeni ile şiddetli ROP arasındaki genel ilişki henüz araştırılmamıştır.

Bu çalışmada, prematüre bebeklerde tedavi gerektiren ciddi ROP) gelişimi için trombositopeni varlığının prediktif değerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2015-2019 yıllarında 240/7-296/7 gestasyon hafta arasında tek bir merkezde doğan bebekler retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya postnatal 4-6. haftadan başlayarak en az 43 haftaya kadar ROP muayeneleri yapılmış olan bebekler çalışmaya dahil edildi. Takipleri düzenli olmayan ve dosyalarında muayene bilgileri eksik olan prematüre bebekler çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik verileri, postkonsepsiyonel 30 hafta öncesi en düşük trombosit değeri, diğer neonatal klinik veriler ve eşlik eden prematürite ilişkili komorbiditeler (RDS, geç neonatal sepsis, BPD, İVK, PDA, NEK) elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi. Trombosit değerinin <150.000 /L olması trombositopeni olarak kabul edildi. ROP taraması, tarama kılavuzlarına göre postnatal 4 haftalıkken veya PMA 31 haftalıkken deneyimli bir oftalmolog tarafından indirekt oftalmoskop kullanılarak yapıldı (15). Postnatal yaş 43 haftaya ulaşana kadar ve/veya retinal vaskülarizasyon ora serrataya 360° ulaşana kadar takip muayeneleri yapıldı. Takip aralıkları ROP şiddetine göre planlandı. Pupil dilatasyonu için %2.5 fenilefrin ve %0.5 tropikamid kullanıldı. Fundus muayenesi indirekt oftalmoskop ve 28D lens kullanılarak yapıldı. Fundus bulguları kaydedildi. ROP tanısı ve evrelemesi, Uluslararası ROP Sınıflandırma Komitesi'nin (ICROP) kılavuzlarına göre belirlendi (16). Tedavi kararlarında ROP için Erken Tedavi (ETROP) deneme kriterleri (tip-1 ROP kriterleri) kullanıldı. Buna göre; Zon-I, artı hastalıklı herhangi bir evre ROP; artı hastalığı olan veya olmayan bölge-I, evre-3 ROP; ve Zon-II, Evre-2 veya 3 artı hastalıklı tedavi endikasyonu olarak kabul edildi (17). Çalışma popülasyonu; ROP yok veya hafif ROP ve ciddi ROP (lazer fotokoagülasyon veya intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu uygulanan bebekler) olarak 2 gruba ayrıldı. Elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için Microsoft Windows için SPSS IBM version 22.0 kullanıldı. Verilerin dağılımını belirlemek için Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Normal dağılmayan veriler medyan (min-maks), normal dağılan veriler ortalama±standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Normal dağılıp dağılmadığına göre veriler Student T-test veya Mann Whitney U test kullanılarak analiz edildi. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ciddi ROP için bağımsız risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla logistik regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Toplam 656 bebeğin verileri incelendi. Çalışma grubunun ortalama GH ve DA sırasıyla 27,3±1,4 (24-29) hafta, 940±228 (560-1280) g idi. Tedavi gerektiren ciddi ROP 52 (%7,9) hastada saptandı.

Tablo 1. Bebeklerin demografik özellikleri

	ROP yok/Hafif ROP (n=604)	Ciddi ROP (n=52)	p
Gebelik haftası, hafta*	28 (24-29)	26 (25-29)	0,001
Doğum ağırlığı, g*	1080 (450-1500)	850 (560-1280)	0,001
Erkek, n%	311(51,5)	23 (44,2)	0,38
Sezaryen, n%	502 (83,1)	38 (73,1)	0,08
Preeklampsi, n%	106 (17,9)	13 (25)	0,19
EMR, n%	125 (20,7)	12 (23,1)	0,72
Antenatal steroid, n%	406 (67,2)	35 (67,3)	0,99
APGAR-5. dk*	8 (3-10)	7 (2-9)	0,013
SGA, n %	72 (12,1)	7 (13,5)	0,82
Çoğul gebelik, n %	135 (22,4)	11(21,2)	0,98
Gestasyonel diyabet, n%	24 (4)	2 (3,8)	0,99
Histolojik koryoamniyonit, n%	89 (14,7)	12 (23,1)	0,11

*Median (min-maks). EMR: Erken membran rüptürü; SGA: Small for gestational age

Ciddi ROP grubunda diğer gruba göre GH ve DA anlamlı düzeyde düşüktü. ($p<0,001$) Diğer demografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 1) Ciddi ROP grubunda trombositopeni sıklığı daha fazla idi. (%41,2 vs 15,8; $p<0,001$). RDS) (%75 vs %55,3; $p=0,004$), geç neonatal sepsis (GNS) (%38,5 vs 25,3; $p=0,048$), evre3-4 intraventriküler kanama (İVK) (%26,9 vs %7; $p<0,001$), orta-ağır bronkopulmoner displazi (BPD) (%42,3 vs %9,8; $p<0,001$), hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus (PDA) (%63,5 vs %39,1; $p<0,001$) ciddi ROP grubunda daha fazlaydı. Ayrıca ciddi ROP grubunda mekanik ventilasyon gereksinimi daha sık (%55,8 vs %14,9; $p<0,001$) ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi($p<0,001$) de daha uzun bulundu. (Tablo 2) Lojistik regresyon analizi yapıldığında; tedavi gerektiren ciddi ROP için <28 GH (OR 4.38, 95% CI 2.18-8.78 ($p<0,001$), mekanik ventilasyon gereksinimi (OR 4.89, 95% CI 2.59-9.22; $p<0,001$) ve trombositopeninin (OR 2.49, 95% CI 1.28-4.83; $p=0,007$) bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü.

TARTIŞMA

ROP insidansı, farklı sosyoekonomik gelişmeler, çalışma tasarımlarındaki ve sağkalım oranlarındaki değişkenlik nedeniyle ülkeler arasında değişmektedir. Mevcut çalışmada, genel ROP insidansı %34,3 iken, bebeklerin %7,9'unda ciddi ROP kaydedilmiştir. Bu sonuçlar gelişmekte olan ülkelerin oranlarına benzerdi (18,19,20).

Gelişmekte olan ülkelere, daha yüksek GH ve DA'ya sahip bebekler ROP gelişimi için risk altındadır (21,22). Ülkemizden yakın zamanda yapılan bir ROP çalışması sonuçlarına göre GH ≤ 34 hafta veya DA <1.700 g olan bebeklerde ROP taraması yapılması önerilmiştir (23). Mevcut çalışmamızda da küçük GH, mekanik ventilasyon gereksinimi ve doğumdan sonraki ilk haftadaki düşük trombosit sayısı ROP ilerlemesi için bağımsız risk faktörleri olarak ortaya çıktı.

Tablo 2. Bebeklerin klinik sonuçları

	ROP yok/Hafif ROP (n=604)	Ciddi ROP (n=52)	p
Respiratuvar distres sendromu, n%	334 (55,3)	39 (75)	0,004
Patent duktus arteriozus, n%	236 (39,1)	33 (63,5)	0,001
Erken neonatal sepsis, n%	97 (16,1)	7 (13,5)	0,84
Geç neonatal sepsis, n%	153 (25,3)	22 (38,5)	0,048
İntraventriküler kanama evre 3-4, n%	42 (7)	14 (26,9)	0,001
Mekanik ventilasyon gereksinimi,n%	90 (14,9)	29 (55,8)	0,001
Bronkopulmoner displazi orta-ağır, n%	58 (9,8)	22 (42,3)	0,001
Mortalite, n%	47 (7,8)	3 (5,8)	0,78
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi, gün*	14 (7-54)	18 (11-56)	0,001
Beslenme intoleransı, n%	224 (39)	28 (53,8)	0,040
Trombositopeni, n%	90 (15,8)	21 (41,2)	0,001

*Median (min-maks)

Retinanın savunmasız yapısı göz önüne alındığında hem düşük GH hem de düşük DA, doğumda eksik vasküler ve retinal nöral gelişim ile ilişkilidir (24). Çalışmamızda lojistik regresyona göre GH, şiddetli ROP gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Bununla birlikte DA, ciddi ROP risk faktörü olarak bulunmadı. Bu sonucun ciddi ROP olan hasta sayısının az oluşuna bağlı olduğu düşünüldü.

Vinekar ve ark. (12), serum trombosit transfüzyonlarından sonra gerileyen ciddi trombositopenili agresif posterior ROP olgusunu sunmuşlardır. Jensen ve ark. (7) zon 1 olgularda trombositopeni ile tip 1 ROP varlığı arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları trombositopeninin zon 1 ROP için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Çakır ve ark. (25), bir fare ROP modelinde ≥ 30 haftalık postmenstrüel yaştaki herhangi bir trombositopeni epizodunun şiddetli ROP ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, farelerin haftalık ortalama trombosit sayısını değerlendirmişler ve şiddetli ROP grubu ile şiddetli ROP'u olmayan veya daha az şiddetli ROP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır. Jensen ve ark. (7) ise PMA'nın doğumdan 34. haftasına kadar olan trombositopeninin ciddi ROP ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizde çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak prematüre bebeklerde düşük trombosit sayısının ROP gelişimi için bir risk faktörü olduğunu bulduk.

Yapılan çalışmalarda bazı pro- ve anti-anjiyojenik düzenleyicinin trombositlerde biriktiği ve taşındığı gösterilmiştir (7,12). Trombosit alfa granüllerinin içerdiği IGF-1, IGF-bağlayıcı protein 3 (IGF-1 için birincil serum bağlayıcı protein), VEGF, ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ile IGF-1 ve VEGF seviyeleri ROP gelişimi için kritik öneme sahiptir (26). Buna göre, düşük trombosit sayısının ROP gelişimine yol açmasını sağlayan mekanizma IGF-1'in trombositler tarafından sağlanması olabilir. VEGF kaynaklı damar büyümesi için IGF-1 gerekiyken, erken gebelik haftasında düşük trombosit sayısına bağlı yetersiz IGF-1 sunumu nedeniyle retinal vaskülogenez yavaşlar ve ardından tip 1 ROP gelişir.

ROP, iç retinada ve preretinal boşlukta patolojik anjiyogenez ile seyreden bir hastalıktır (27). Yeni oluşan kan damarları olgun değildir ve bu da vasküler sızıntıya yol açabilir (27). Perisitler, endotelial hücreler için hayatta kalma sinyallerine katkıda bulunarak anjiyogenezde çok önemli bir role sahiptir (28). PDGF, perisit canlılığı için gereklidir (29). Ayrıca PDGF, endotel hücrelerinin hem çoğalması hem de göçü için esastır (29). Perisit eksikliği, endotel hiperplazisi, genişlemiş kılcal damarlar, düzensiz şekilli endotel hücreleri ve artmış transendotelial geçirgenlik ile bağlantılıdır (29). Hammes ve ark. (30), PDGF eksikliği olan farelerin, büyüyen retinanın erken doğum sonrası fazında vahşi tip farelere kıyasla daha az perisite sahip olduğunu göstermiştir. Perisitler muhtemelen endotel hücre sağkalımını teşvik etmede

ve endotel hiperplazisini sınırlamada bir role sahiptir. Buna göre, düşük trombosit sayısı ile ROP gelişimini birbirine bağlayan ikinci yol, PDGF eksikliğidir. Sonuçlarımız ve literatürden elde edilen veriler, yüksek VEGF seviyelerinde (örn, ROP), düşük dolaşımdaki PDGF seviyelerine (örn. trombositopeni) bağlı perisit kaplama eksikliğinin, artmış bir neovasküler cevaba yol açabileceğini düşündürmektedir.

ROP modellerinde, yenidoğan sıçanların retinalarına hiperoksi oluşturulması VEGF düzeylerini düşürür ve retinal anjiyogenez zayıflatır (31,32). İkinci hafta boyunca oda havasının relatif hipoksisi, VEGF sentezinin artmasına ve patolojik anjiyogenezin artmasına yol açar (33). ROP'un bu proliferatif fazı sırasında, VEGF seviyeleri lokal ve sistemik olarak yükselir (34).

VEGF, hipoksi sonrası endotel hücre göçünü ve proliferasyonunu indükler (34). Bu dönemde trombositopeni, perisit canlılığı için gerekli olan PDGF eksikliğini derinleştirebilir. PDGF eksikliği patolojik anjiyogenez ile sonuçlanabilir.

Çalışmamızdaki çalışma grubu, bölge 1 ve bölge 2'de sınıflandırılan tüm ROP vakalarını içermektedir. Trombosit sayıları trombositopeni düzeyine ulaşmamasına rağmen ROP geliştiren ve geliştirmeyen bebekler arasında trombositopeni yüzdesi bakımından anlamlı bir fark vardı. Trombositler, trombositler tarafından depolanan, taşınan ve dağıtılan VEGF ve PDGF gibi anjiyojenik düzenleyici proteinlerin ana düzenleyicileridir (5). Bu durumun ROP patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bulgularımız dolaşımdaki trombosit sayısı ve buna bağlı olarak trombositler tarafından taşınan anjiyojenik düzenleyici protein düzeyinde azalmanın retinal vasküler olgunlaşma ve ROP gelişim üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Doğum sonrası kilo alımının ROP gelişimi üzerine etkisi ile ilgili fazla sayıda çalışma yapılmıştır (4,5). Çalışmamızda postnatal kilo alımı ile ilgili veri paylaşamamakla birlikte bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Sonuç olarak, Prematüre bebeklerde normal retinal vasküler gelişimi için pro-anjiyojenik etkileride olan trombositlerin etkinliği de göz önünde bulundurulmalıdır. Trombositopeni ve ROP arasındaki potansiyel ilişkiyi tanımlamak için daha geniş ölçekli ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.
Finansman: Yoktur.

KAYNAKLAR

1. Hartnett M. E. and Penn J. S. "Mechanisms and management of retinopathy of prematurity," New England Journal of Medicine. 2012;367: 2515–2526.

2. Carroll L. and Owen L. A. "Current evidence and outcomes for retinopathy of prematurity prevention: insight into novel maternal and placental contributions," *Exploration of Medicine*. 2020 ;1: 4–26.
3. Kim S. J., Port A. D., Swan R., Campbell J. P., Chan R. V. P., and Chiang M. F. "Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance," *Survey of Ophthalmology*. 2018;63: 618–637.
4. Smith L. E. H. "Pathogenesis of retinopathy of prematurity," *Growth Hormone & IGF Research*. 2004; 14:140–144.
5. Italiano J. E., Richardson J. L., Patel-Hett S. "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.
6. Rivera J. C., Sapieha P., Joyal J.-S. "Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis," *Neonatology*. 2011;100:343–353.
7. Jensen A.K., Ying G., Huang J., Quinn G. E., and Binenbaum G. "Longitudinal study of the association between thrombocytopenia and retinopathy of prematurity," *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2018;22: 119–123.
8. Sola-Visner M, Bercovitz RS. Neonatal Platelet Transfusions and Future Areas of Research. *Transfus Med Rev*. 2016;30(4):183–188.
9. Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, Snow GL, Butler A. Early-Onset Neutropenia in Small-for-Gestational-Age Infants. *Pediatrics*. 2015;136(5):1259–1267.
10. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1411–1415.
11. Bonifacio L, Petrova A, Nanjundaswamy S, Mehta R. Thrombocytopenia related neonatal outcome in preterms. *Indian J Pediatr*. 2007;74(3):269–274.
12. Vinekar A, et al. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(4 Suppl): 20–23.
13. Sancak S., Toptan H.H., Gokmen Yildirim T., Karatekin G., and Ovali F. "Thrombocytopenia as a risk factor for retinopathy of prematurity," *Retina*. 2019; 39: 706–711.
14. Benedict A. and Bukelo M.J. "A study on role of thrombocytopenia in retinopathy of prematurity," *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2020;7: 346–350.
15. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131:189-195.
16. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. "+e international classification of retinopathy of prematurity revisited," *Archives of Ophthalmology*. 2005;123: 991–999.
17. Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, "Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial," *Archives of Ophthalmology*. 2003;121: 1684–1694.
18. Tavosnanska J, Carreras IM, Fariña D, Luchtenberg G, Celadilla ML, Celotto M, Ferreiro N, et al. Mortality and morbidity of very low birth weight newborn infants assisted in Buenos Aires public hospitals. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110:394-403.
19. Hungi B, Vinekar A, Datti N, Kariyappa P, Braganza S, Chinnaiiah S, et al. Retinopathy of prematurity in a rural neonatal intensive care unit in south India-a prospective study. *Indian J Pediatr*. 2012;79:911-915.
20. Vătavu I, Nascutzy C, Ciomărtan T, Brezan F, Anca I, Stoicescu S. Retinopathy of prematurity-screening results. *Oftalmologia*. 2010;54:110-117.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Kocabeyoglu S, Kadayifcilar S, Eldem B. Retinopathy of Prematurity; Risk Factors, Prognosis and Treatment. *Turk J Ophthalmol*. 2011;41:128-132.
25. Cakir B, Liegl R, Hellgren G, Lundgren P, Sun Y, Klevebro S, et al. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. *JCI Insight*. 2018;3:e99448.
26. Yenice Ö, Ashour A, Çerman E, Firat R, Haklar G, Sirikçi Ö, ve ark. 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.
27. Reynaud X, Dorey CK. Extraretinal neovascularization induced by hypoxic episodes in the neonatal rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:3169-3177.
28. 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.
29. Hellström M, Gerhardt H, Kalén M, Li X, Eriksson U, Wolburg H, et al. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. *J Cell Biol*. 2001;153:543-554.
30. Hammes HP, Lin J, Renner O, Shani M, Lundqvist A, Betsholtz C, et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2002;51:3107-3112.
31. 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.
32. Akkoyun I. Pathophysiology of Retinopathy of Prematurity. *Turk J Ophthalmol*. 2012;42:63-67.
33. 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.
34. 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.
35. Bressler SB. Introduction: understanding the role of angiogenesis and antiangiogenic agents in age related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(10 Suppl) 1-7.