

Prematüre Retinopatisinde Retinopati Şiddetinin Prematüre Evresine Göre Değerlendirilmesi

Evaluation of Retinopathy Severity According to the Premature Stage in Premature Retinopathy

Gülistan Oyur¹, Leyla Hazar^{2*}, Esra Vural³, Yakup Acet¹, Oğuz Celik¹

¹Mardin Devlet Hastanesi, Mardin

²Kızıltepe Devlet Hastanesi, Mardin

³Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç, prematüre retinopati (PR) tarama sonuçlarını analiz ederek, prematüre evresinin retinopati şiddeti ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Mardin Devlet Hastanesi'nde, Haziran 2017- Eylül 2018'de kliniğimize başvuran prematür bebeklerden 431 olgunun 862 gözüne ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular gestasyonel yaş ve doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldı. Olgular ileri derece, orta derece ve geç prematüre diye ayrıldı. Çoğul doğumlar kaydedildi. Retinopati şiddeti ile prematüre derecesi ve çoğul doğum ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 234'ü (%54,3) kız, 197'si (%45,7) erkek olup, doğum haftaları 23-36 hafta (31,9±2,77), doğum ağırlıkları ise 510-3500 gr (1746±476) arasındaydı. Herhangi bir evrede PR olguların 137'sinde (%31,8) olup, 294 (%68,2) olguda PR bulgusu saptanmadı. Evre 1 PR 80 olguda (%58,4) , Evre 2 PR 42 olguda (%30,7), Evre 3 PR 13 olguda (%9,5), Evre 4 PR ise 2 olguda (%1,5) tespit edildi. Herhangi bir evrede PR bulgusu olan olguların ortalama doğum ağırlığı ve doğum haftası istatistiksel olarak anlamlı daha küçük idi (p < 0,05). Herhangi bir evrede PR saptanan hastaların %64,9 oranında doğum haftası ≤32 iken, >32 haftalık infantlarda bu oran %35,1 olarak görüldü. Doğum haftası >32 hafta olan 6 (%4,32) olguda Evre 3 ve Evre 4 PR saptandı. Çoğul doğum ile PR arasında anlamlı ilişki bulunamadı. (p=0,908)

Sonuç: Orta derece ve geç prematürlerde de ileri evre PR olabileceği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Prematüre retinopatisinde tarama, tüm prematürlerde dikkatle yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: prematüre, retinopati şiddeti, tarama

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to analyze the relationship between the stage of prematurity and retinopathy severity by analyzing the results of premature retinopathy (PR) screening.

Material and Method: In Mardin state Hospital 862 eyes of 431 cases who were admitted between June 2017 and September 2018 were evaluated retrospectively. Cases were classified according to gestational ages and birth weights. The cases were divided into advanced, intermediate and late premature. Multiple births were recorded. The relationship between the severity of retinopathy and the degree of prematurity and multiple births was evaluated.

Results: This study included 862 eyes of 431 infants, 234 (54.3%) of the cases were female and 197 (45.7%) were male. Birth weeks were 23 to 36 weeks (31.9 ± 2.77), and birth weights were 510-3500 gr (1746 ± 476). PR was detected in 137 (31.8%) of the cases at any stage, and no sign of PR was found in 294 (68.2%) cases. Stage 1 PR was detected in 80 cases (58.4%), stage 2 PR in 42 cases (30.7%), stage 3 PR in 13 cases (9.5%), and stage 4 PR in 2 cases (1.5%). The mean birth weight and gestational week were statistically significantly lower in patients with PR at any stage (p < 0.05). While 64.9% of the patients with PR at any stage had a birth week of ≤32, this rate was 35.1% in infants > 32 weeks of age. Stage 3 and Stage 4 PR were detected in 6 (4,32%) cases with a gestational age of >32 weeks. No significant relationship was found between multiple births and PR. (P = 0.908)

Conclusion: In premature retinopathy, screening should be performed carefully in all premature infants. It should always be considered that there may be advanced stage PR in moderate and late premature.

Key Words: prematurity, severity of retinopathy, screening

Giriş

Prematüre retinopatisi (PR), retina damarlanması henüz tamamlanmamış, immatür retina yapısına

sahip preterm bebeklerde ortaya çıkan bir hastalıktır. (1) Tüm dünyada çocukluk çağındaki önlenebilir görme kaybının en önemli nedenidir.

(2) Düşük doğum haftası ve doğum ağırlığı saptanan en önemli risk faktörleridir. (3)

Amerika Pediatri Akademisi, 32^{0/7} hafta altındaki doğumları ileri prematüre, 32^{0/7}-33^{6/7} haftası arasındaki doğumları orta derecede prematüre, 34^{0/7}-36^{6/7} hafta arasındaki doğumları geç prematüre olarak tanımlamıştır. (4) Günümüzde, teknolojik olanakların elvermesi ve tedavi seçeneklerinde artış ile çok düşük doğum ağırlıklı, çok küçük bebekler yaşatılabilmektedir. (5)

Ancak bu bebekler retinopati ve buna bağlı komplikasyonlarla ciddi görme kaybı ile yaşamak zorunda kalabilmektedir. Prematüre retinopatisinde, tarama yaparken amaç, doğru ve zamanında tanıyla, hızlı ve etkili bir tedavi uygulanmasını sağlamak, olası komplikasyonları ve görme kaybını önlemektir.

Prematüre retinopatisi izlem protokollerinin güncellenmesinde prevalans, risk faktörleri, tedavi yöntem ve etkinliği bildirimleri etkili olmaktadır. Çalışmamızda, kliniğimizde yapılan prematüre retinopati (PR) tarama sonuçlarını analiz ederek, prematüre evresinin retinopati şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2017- Eylül 2018 tarihleri arasında Mardin Devlet Hastanesi Göz Bölümü'ne prematüre retinopati muayenesi için başvuran preterm bebeklerin bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun yapıldı ve etik kurul onayı alındı (Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi/201). Konjenital kataraktı, persistan hiperplastik primer vitreusu olanlar ve bir kez muayene olup takibe gelmeyenler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya 37 haftadan önce doğan 431 bebeğin 862 gözü alındı. Göz muayenesi, PR tarama eğitimi almış oftalmologlar tarafından yapıldı. Pupil dilatasyonu için %2,5'lik fenilefrin ve %0,5'lik tropikamid 10 dk arayla damlatıldı. Muayene topikal anestezi (%0,5'lik proparakain) altında tek kullanımlık blefarosta ile göz açılarak yapıldı. Her hastanın önce sağ sonra sol gözüne indirekt oftalmoskop (Heine, Germany) ve +20 veya +28 Dioptri mercek ile bakıldı.

Muayene bulguları PR tanı ve tedavi kılavuzunda belirtildiği gibi kaydedildi.(6) Tüm bebeklerin doğum haftası, doğum kilosu, muayene haftası ve muayene kilosu kaydedildi. Çoğul doğumlar kaydedildi. Bebekler doğumu takiben 4-6 haftada muayene için pediatri hekimleri tarafından kliniğimize yönlendirildi. Ancak hastanemiz

dışından başvuran bebeklerin yoğun bakım süreci ve ailelerin geç başvurması sebebiyle belirtilen süreden daha geç başvuran bebekler oldu.

Retinopati bulgusu olmayan prematüre bebekler, retina vaskülarizasyonu tamamlanana kadar takip edildi. Retinopati bulgusu olanlardan Evre 1 ve Evre 2 PR olanlar, bulgular gerileyene kadar 1-2 hafta aralarla görüldü. Evre 3 ve ileri hastalık bulgusu (plus hastalık, Zon 1'de bulgu gibi) olanlar, PR tanı ve tedavi birimi bulunan üçüncü basamak hastaneye sevk edildi. Çalışmada doğum haftası, doğum kilosu, PR görülme oranı, evre dağılımı, çoğul doğum oranı değerlendirildi. Bebekler doğum ağırlıklarına göre 1500 gr ve altı ile 1500 gr üstü; doğum haftalarına göre ise 32 hafta ve altı (ileri derecede prematüre) ile 32 hafta üstü (orta derece ve geç prematüre) diye ayrılarak PR gelişimi açısından etkisine bakıldı. Ayrıca çoğul doğumlar ile tek doğumlar arasında PR oranları karşılaştırıldı.

Veri Analizi: Tüm veriler SPSS 21 (SPSS,Inc. Chicago, IL, ABD) programından faydalanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD olarak sunulmuş ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Sonuçlar, ki-kare testi ve uygun olarak Mann Whitney U testi kullanılarak, P <0.05 düzeyinde istatistiksel anlamlılık düzeyi ile değerlendirildi.

Bulgular

Olguların 234'ü (%54,3) kız, 197'si (%45,7) erkek olup doğum haftaları 23 – 36 hafta (32 \pm 2,75), doğum ağırlıkları ise 510- 3500 gr (1749 \pm 482) arasındaydı. Herhangi bir evrede PR olguların 137'sinde (%31,8) olup, 294 (%68,2) olguda PR bulgusu saptanmadı. Evre 1 PR 80 olguda (%58,4), Evre 2 PR 42 olguda (%30,7), Evre 3 PR 13 olguda (%9,5), Evre 4 PR ise 2 olguda (%1,5) tespit edildi. Doğum haftası 32 hafta ve altında 222 olgu (%51,5), 32 hafta üzerinde ise 209 (%48,5) olgu mevcuttu. Doğum ağırlığı 1500 gr ve altında olan 136 olgu (%31,6), 1500 gr'ın üzerinde 295 (%68,4) olgu mevcuttu.

Herhangi bir evrede PR olan 137 olgunun ortalama doğum haftası 31,16 \pm 2,66 hafta iken, PR olmayanların 32,36 \pm 2,75 hafta idi (p<0,05). Doğum ağırlığı ise PR olan olgularda 1621 \pm 482 gr iken PR olmayanlarda 1804 \pm 463 gr idi (p<0,05) (Tablo 1).

Doğum haftası ve doğum ağırlığına göre PR dağılımı Tablo 2 ve Tablo 3 'te verildi. Herhangi bir evrede PR saptanan hastaların %64,9 oranında doğum haftası \leq 32 iken, >32 haftalık infantlarda

Tablo 1. Prematüre Retinopatisi (PR) olan ve olmayan olgularda ortalama doğum haftası ve doğum ağırlığı, Mardin, Türkiye, 2017-2018

Herhangi bir evre PR	Doğum haftası (ort)	Doğum ağırlığı (ort)
PR var (137 olgu) % 31,8	31,16±2,66	1621,57±482,52
PR yok (294 olgu) % 68,2	32,36±2,75	1804,64±463,32
p değeri	<0,05	<0,05

P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2. Doğum haftasına göre Prematüre Retinopati dağılımı, Mardin, Türkiye, 2017-2018

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Toplam
≤32 hafta	54 (%39,4)	26 (%18,9)	8 (%5,8)	1 (%0,72)	89(%64,9)
>32 hafta	26 (%18,9)	16 (%11,6)	5 (%3,6)	1 (%0,72)	48(%35,1)
Toplam	80 (%58,3)	42 (%30,6)	13 (%9,4)	2 (%1,4)	137

Tablo 3. Doğum ağırlığına göre Prematüre Retinopati dağılımı, Mardin, Türkiye, 2017-2018

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Toplam
≤1500 gr	30(%21,8)	17(%12,4)	8 (%5,8)	-	55(%40,1)
>1500 gr	50(%36,4)	25(%18,2)	5 (%3,6)	2 (%1,4)	82(%59,9)
Toplam	70(%51,1)	42(%30,6)	13(%9,4)	2(%1,4)	137

bu oran %35,1 olarak görüldü. Doğum ağırlığı >1500 gr olan infantlarda herhangi bir evrede PR %59,9 oranında görülürken, ≤1500 gr olanlarda %40,1 oranında görüldü.

Doğum haftası 32 haftadan büyük olup Evre 3 (5 olgu) ve Evre 4 (1 olgu) olan olgulardan en büyüğü 35 haftalık idi. Doğum ağırlığı 1500 gr'dan fazla olup Evre 3 (5 olgu) ve Evre 4 (2 olgu) 7 olgu mevcuttu. Çalışmamızda çoğul gebelikte olan 99 bebek vardı. Çoğul doğum ile PR arasında anlamlı ilişki bulunamadı. (p=0,908)

Tartışma

Retinal kan damarları gebeliğin 36. haftasında nazal retina, 40. haftada temporal retina ulaşır. Prematüre bebeklerde retinal damarlanma tamamlanmamıştır ve avasküler retina bölgesi oksijen hasarına duyarlıdır. (7) İmmatüriteye bağlı retinal vaskülarizasyonun tamamlanamaması sonucunda retinal neovaskülarizasyonla seyreden ve nihayetinde retina dekolmanı gelişebilen bir vitreoretinopati tablosu karşımıza çıkar. (7)

Prematüre retinopatisinin görülme sıklığı yapılan çalışmalarda ülkeden ülkeye ve aynı ülkede bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. (8, 9) Prematüre retinopatisi multifaktöriyel bir hastalık olup, bilinen en önemli risk faktörleri erken

doğum haftası ve düşük doğum ağırlığıdır. (3,10-13)

Tarama protokolüne dahil edilen bebeklerin herhangi bir evrede PR oranı ABD'de %15,6, İsveç'te %36,4, Almanya'da %36,1, İngiltere'de %12,5 olarak bildirilmiştir.(11, 14-16) Bu farklılığın sebebi tarama protokolüne dahil edilen bebeklerin gestasyonel yaş ve doğum ağırlıklarının farklı olmasıdır. Ayrıca, düşük PR oranları yenidoğan bakım standartlarının yüksekliği ve sistemik risk faktörlerinin eşlik etmemesi ile ilişkilendirilmiştir. (17)

Çok küçük infantların gelişmiş tanı ve tedavi olanakları ile ileri düzey yoğun bakım ünitelerinde yaşatılmaları PR risk ve sıklığında artışı da beraberinde getirmektedir. Demir ve ark, ≤1750 gram doğan 1565 infantı taramış ve PR sıklığı 2004-2008 yılları arası dönemde %35,3, 2009-2013 yılları arası dönemde ise %48,2 olarak bulunmuştur. (18)

Cerman ve ark. 1252 infantın taraması sonucunda PR sıklığı ve tedavi gerektiren ciddi PR sıklığını sırasıyla <28. haftanın altında doğanlarda %70,0 ve %17,8; 28. ile 32. hafta aralığında doğanlarda %41,4 ve %4,0; 33. ile 37. hafta aralığında doğanlarda ise %18,1 ve %0,8 olarak bildirmişlerdir.(19) Ülkemizde çok merkezli yapılan, 15745 infantın tarama verilerine göre

prematürelerin %30'unda herhangi bir evrede PR, % 5'inde ise şiddetli PR tespit edilmiştir. Bu çalışmada %16,5 olguya laser tedavisi uygulandığı ve bunların 20'sinin 32. gestasyonel haftanın üzerinde doğduğu bildirilmiştir. (8) Aynı çalışmada, doğum ağırlığı 1500 gr altında olan bebeklerin %8,2'sinde, 1500 gram üstü bebeklerin ise %0,6 şiddetli PR tespit edilmiştir.

Güneydoğu Anadolu bölgesinden 3. basamak hastanede yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı ≤ 1500 gr, doğum haftası ≤ 32 hafta olan 698 olgunun %36,2'sinde PR saptandığı bildirilmiştir. (20) Çalışmamızda herhangi bir evrede PR saptanan hastaların %64,9 oranında doğum haftasının ≤ 32 olduğu tespit edildi. Bu oran orta derece ve geç prematürelerde %35,1 idi. Ancak Evre 3 ve Evre 4 PR oranları ≤ 32 ve > 32 haftada benzer idi. Daha önceki çalışmalarda geç prematürelerin de PR açısından risk oluşturabileceği belirtilmiştir. (8, 13) Orta derece ve geç prematüre bebeklerde tedavi gerektiren ciddi retinopatinin gelişim sebeplerini açıklayabilmek için sistemik risk faktörlerini, eşlik eden komorbid durumları irdelemek gerekir. Akman ve ark. çalışmalarında 32-34 hafta arasında 83 PR vakası tespit etmiş ve bunlardan 11'i tedavi gerektirmiştir, çalışmanın sonucunda gelişmekte olan ülkelerde 34 haftadan önce olan veya 1850 gr'dan küçük doğum ağırlığı olan bebekler için tarama önerilmiştir. (13)

Çalışmamızda doğum haftası 32-35 hafta olan 6 olguda Evre 3 ve Evre 4 PR saptandı. Ayrıca, doğum ağırlığı 1500 gr'ın üzerinde olan 7 olgu Evre 3 ve Evre 4 PR bulgusu saptandı.

Bölgemizde doğum oranlarının yüksekliği dikkate alınıp, yenidoğanın bakım ve tedavisine yönelik gelişmeler devam ederken, ilimizde PR taraması 2017 yılında başlamıştır. Önceki çalışmalarda da belirtildiği gelişmekte olan ülkelerde, ROP tarama programı kriterlerinin yerel koşullara göre tasarlanması gerektiğini düşünmekteyiz. (8, 13, 21)

Çoğul gebeliklerde tekli olanlara göre erken doğum ve daha düşük doğum ağırlığı riski vardır. (22) Önceki çalışmaların bir kısmında çoğul gebelik PR için risk faktörü olarak bildirilse de bir kısmında da tekli doğum ile çoklu doğum arasında PR görülme oranı açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir. (20, 23-25) Ülkemizden Petriçli ve ark. çoğul gebeliğin herhangi bir evre PR gelişim riskini arttırmadığını bildirirken, Saygılı ve ark. çoğul gebelikte ileri evre PR'nin ilişkili olduğunu bildirmişler. (20, 25) Bizim çalışmamızda çoğul gebelik ile tekli doğum arasında PR açısından fark bulunmadı. ($p=0,908$)

Tanı ve tedavi merkezlerinin artması, ulaşım kolaylığı, uygun ekipman ve desteğin sağlanması, tedavi seçeneklerinin artması ile PR ye bağlı az görme ve diğer komplikasyonların azalması beklenmektedir.

Çalışmamızda oksijen tedavisi, prematüriteye eşlik eden pulmoner hastalık, intraventriküler hemoraji, sepsis, anemi gibi risk faktörlerinin saptadığımız oranlara etkisi değerlendirilemedi, sebebi ise bebeklerin çoğunun dış merkezlerden başvurusu, epikrizlerinin olmaması ve ailelerden doğru bilgi alınamaması oldu.

Sonuç olarak; ilimizde PR görülme sıklığı önceki çalışmalarla uyumlu olarak ileri derece prematürelerde ve düşük doğum ağırlığında anlamlı daha yüksek bulundu, ancak orta derece ve geç prematürelerde de özellikle ileri evre PR olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hiçbir vakayı gözden kaçırmamak için tüm prematür bebekler PR açısından taranmalıdır.

Kaynaklar

1. Lee TC, Chiang MF. Pediatric Retinal Vascular Diseases. In: Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P, editors. Ryan's Retina. 6th ed. New York: Elsevier; 2018; 1246-1267.
2. Courtright P, Hutchinson AK, Lewallen S. Visual impairment in children in middle- and lower-income countries. Arch Dis Child 2011; 96(12): 1129-1134.
3. Mutlu FM, Küçükevcilioğlu M, Ceylan OM, Altınsoy Hİ, Sarıcı SÜ. Risk factor analysis for long-term unfavorable ocular outcomes in children treated for retinopathy of prematurity. Turk J Ped 2013; 55(5): 35-41.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and Causes of Preterm Lancet 2008; 371(9606): 75-84.
5. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flaynn JT, Tung B et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1993; 100(2): 230-273.
6. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123(7): 991-999.
7. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. In: Nischal K, Pearson A. editors. Retinal vascular disease. 7th ed. Elsevier. London 2013; 573.
8. Bas AY, Koc E, Dilmen U; ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of

- retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(10): 1311-1314.
9. Carrion JZ, Fortes Filho JB, Tartarella MB, Zin A, Jornada ID Jr. Prevalence of retinopathy of prematurity in Latin America. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1687-1695.
 10. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Mosfehghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(3): 451-458.
 11. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214(2): 131-135.
 12. Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond)* 2009; 23(1): 25-30.
 13. Akman I, Demirel U, Yenice O, Ilerisoy H, Kazokoğlu H, Ozek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20(5): 931-937.
 14. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfehghi DM. Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(3): 451-458.
 15. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmström G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(10): 1122-1126.
 16. Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, Goldacre MJ, Patel CK. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(6): 807-11.
 17. Gergely K, Gerinec A. Retinopathy of prematurity epidemics, incidence, prevalence, blindness. *Bratisl Lek Listy* 2010; 111(9): 514-517.
 18. Demir S, Yucel OE, Niyaz L, Karakuş G, Arıtürk N. Incidence of retinopathy of prematurity in the middle Black Sea region of Turkey over a 10-year period. *J AAPOS* 2015; 19(4): 12-15.
 19. Cerman E, Balci SY, Yenice OS, Kazokoğlu H, Çeliker H, Eraslan M. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary ophthalmology department in Turkey: incidence, outcomes, and risk factors. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45: 550-555.
 20. Saygılı O, Özcan E, Kimyon S, Mete A, Kenan S, Güngör K. Retinopathy of Prematurity Screening in a Tertiary Hospital in The South-East Region of Turkey: Prevalence and Relation with Multiple Pregnancie. *Journal of Retina-Vitreus* 2017; 26(2): 105-109.
 21. Bas AY, Demirel N, Koc E Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T. 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): 1711-1716.
 22. Spellacy WN, Handler A, Ferre CD. A case-control study of 1253 twin pregnancies from a 1982-1987 perinatal data base. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 168-171.
 23. Kocabeyoğlu S, Kadayıfçılar S, Eldem B. Prematüre retinopatisinde klinik seyir, tedavinin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. *Turk J Ophthalmol* 2011; 41(3): 128-132.
 24. Dos Santos Motta MM, Fortes Filho JB, Coblentz J, Fiorot CA. Multiple pregnancies and its relationship with the development of retinopathy of prematurity (ROP). *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1783-1787.
 25. Petriçli İS, Kara C, Demirel N, Işık DU, Baş AY. Retinopathy of prematurity in extremely premature infants: multiple births versus single births. *Turk J Med Sci* 2018; 48: 131-135.