

Prematüre Retinopatisinin Uzun Dönem Takip ve Komplikasyonları

Long Term Follow Up and Complications of Retinopathy of Prematurity

Neslihan SİNİM¹, Ayşe ÖNER²

ÖZ

Prematüre retinopatisi(PR) düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin retinasında gelişen körlüğe yol açma potansiyeli olan bir hastalıktır. 1500 gram altı veya gestasyonel yaşı 30 haftanın altında olan bebekler ile 1500-2000 gram gestasyonel yaşı 30 haftadan büyük kliniği stabil olmayan PR riski yüksek bebeklere pupil dilatasyonu yapılarak binoküler mikroskop ile retina muayenesi yapılmalıdır. Çoğu hasta anatomik ve görsel iyi sonuçlara sahip olsa da prematüre retinopatisinin başarılı bir tedavi sonrası bile uzun dönem takip edilmesi gerekmektedir. Bu hastalar yüksek dereceli kırma kusurları, nistagmus, şaşılık ve bunların sonucunda gelişen ambliyopi sonucu görme azlığı açısından yüksek risklidir. Uzun vadede gelişen bu komplikasyonlar nedeniyle belli aralıklarla muayenelere devam edilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prematür retinopatisi, komplikasyon, takip.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is a disorder of the developing retina of low birth weight preterm infants that potentially leads to blindness.

Infants with a birth weight of 1500 gr or gestational age of 30 weeks or less and selected between 1500 and 2000 gr or gestational age of 30 weeks with an unstable clinical course at high risk for ROP, should have retinal screening examinations after pupillary dilation by using binocular indirect ophthalmoscopy. Although most have a favorable anatomical and visual outcome, long-term follow-up even after a successful treatment in ROP is necessary. This patients have a high risk of developing visual impairment due to refractive errors, nistagmus, strabismus and amblyopia due. Because of these long term complications, follow up examinations are recommended.

Key words: Retinopathy of prematurity, complications, follow up.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekleri etkileyen, retinal damarların anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. İlk defa 1942 yılında Terry tarafından tanımlanmıştır¹.

Prematüre retinopati gelişiminde en önemli risk faktörleri küçük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığıdır. Doğum kilosu ne kadar az ve bebeğin gestasyonel yaşı ne kadar küçükse, hem hafif hem de ciddi PR gelişme riski o kadar fazladır².

Yeni doğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılabilmesi, prematüre retinopatisini günümüzde göz sağlığı açısından en önemli sorunlarından biri haline getirmiştir³.

Yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı, sepsis ve kan transfüzyonunun PR gelişmesinde bağımsız risk faktörleri oldukları gösterilmiştir^{4,5}.

Ülkemizde bildirilen PR insidansı ise ortalama %10-%38 arasında değişmektedir⁶⁻¹¹.

1- Uz. Dr., Nevşehir Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Nevşehir, Türkiye

2- Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Göz Hastalıkları ABD., Kayseri, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 14.01.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 15.11.2016

Ret-Vit 2018; 27: 196-201

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Neslihan SİNİM

Nevşehir Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Nevşehir, Türkiye

Phone: +90 384 228 5050

E-mail: nsinim@hotmail.com

Uluslararası PR Sınıflaması (ICROP-The International Classification of Retinopathy of Prematurity) ilk defa 1984 yılında yayınlanmış ve 1987'de geliştirilmiştir¹².

Prematüre retinopatisi sınıflamasının bugün geçerli olan son şekline göre, zon olarak etkilenen retina bölgesi, saat kadranı olarak hastalığın yayılımı, damarlanmış ve damarlanmamış retina sınırında retinopatinin evresi, arka kutupta dilate ve kıvrımlı damarların varlığı (artı hastalık), normal arka kutup damarları ile belirgin artı hastalık arasındaki orta dereceli artı hastalık (pre-plus) ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen tehlikeli bir PR formu olan APROP (Aggressive posterior ROP) tanımlanmıştır^{12,13}.

AP-ROP, artı hastalığın belirgin olduğu, hastalık evresinin sınırlarının net olarak seçilemediği ve retina yüzeyinde neovaskülarizasyonların eşlik ettiği prematüre retinopati şeklinde gözlenir¹⁴. Ayrıca AP-ROP hastalık, arka kutup yerleşimli olup klasik evreleri takip etmeden atlayarak ilerleyebilir ve tedavi edilmediğinde hızla evre 5 hastalıkla sonuçlanabilir¹⁵.

TARAMA VE TAKİP

İlk muayene bebeğin postmenstural yaşına göre planlanmalıdır. Ciddi ROP başlangıcı postnatal yaşa göre postmenstural yaşla daha iyi koreledir. Bu nedenle bebek ne kadar preterm ise ciddi ROP gelişmesi için geçen süre o kadar uzun olur¹⁶.

Birçok prematüre bebekte PR gelişir, ancak akut hastalık fazında bebeklerin %90'ında hastalık kendiliğinden gerileyerek ciddi görme kaybına neden olmazken %10'da ilerleyerek retina dekolmanına ve körlüğe yol açabilir. Bu nedenle prematüre retinopati açısından risk altındaki bebeklerde retina taraması ve takibi yapılması önerilmektedir¹⁷.

American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus ve American Academy of Ophthalmology'nin ortak kararı doğrultusunda PR için bildirilen tarama protokolüne göre; 1500 gram altı ve ya gestasyonel yaşı 30 haftanın altında olan bebekler ile 1500-2000 gram gestasyonel yaşı 30 haftadan büyük kliniği stabil olmayan PR riski yüksek bebeklere pupil dilatasyonu yapılarak binoküler mikroskop ile retina muayenesi yapılmalıdır¹⁸.

Ülkemizde 49 merkezi kapsayan 15745 bebeğin tarama verilerine göre bebeklerin %30'unda herhangi bir evrede %5'inde ise şiddetli PR tespit edilmiştir. Doğum ağırlığı 1500 gram altında olan bebeklerin %8,2'inde, 1500 gram üstü bebeklerin ise %0,6 şiddetli PR tespit edilmiştir. Bu çalışmada doğum haftası 32 üzerinde olup lazer tedavisi gerektiren PR gelişen bebek sayısı 20 olup çalışma sonucunda matür bebeklerde de PR gelişimi açısından risk olabileceği bildirilmiştir¹⁹.

Yirmi yedi hafta ve altında doğan bebekler postmenstural 31. haftasında görülmelidir. 28 hafta ve üstündeki bebeklerin

iste postnatal 4. haftalarında ilk muayeneleri yapılmalıdır. Bundan sonraki takip sürecine bebeğin durumuna göre karar verilir. PR şiddetine göre bebek iki haftada bir, hafta bir ve ya haftada iki kez izlenebilir. Zon 2'de evre 1 ve ya 0 olup plus hastalık eşlik etmeyen hastalar ile zon 2'de gerileyen prematüre retinopatisi olan hastalar haftada iki kez muayene edilmelidir. Zon 2'de evre 2 olup plus hastalık eşlik etmeyen hastalar ile zon 1'de gerileyen prematüre retinopatisi olan hastalar haftada bir muayene edilmelidir.

Daha önce zon 1 veya 2'de PR görülmeksizin zon 3'ün vaskülarize olması, tam retinal vaskülarizasyon, postmenstrüel yaşı 45 haftayı geçmesi ve eşik öncesi hastalık veya daha ağır PR olmaması, gerileyen PR (reaktivasyona ve ilerlemeye neden olabilecek anormal vasküler doku olmadığından emin olunmalı) durumunda PR muayeneleri sonlandırılabilir¹⁸.

Prematüre retinopatisi tedavi modaliteleri kriyoterapi, lazer ve intravitreal bevacizumab tedavilerinden oluşmaktadır. Tedavi oranları yapılan çalışmalarda ülkemizde %3,1 ile %11,5 arasında olup bu oran gelişmiş ülkelere kıyasla daha yüksektir²⁰⁻²³.

UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI

Refraksiyon kusurları

Prematüre bebeklerde; PR gelişsin veya gelişmesin, yüksek dereceli kırma kusurları, nistagmus, şaşılık ve bunların sonucunda gelişen ambliyopi sonucu görme azlığı, miadında doğan bebeklere oranla daha fazladır. Bu durum, şiddetli PR gelişen ve eşik hastalığa ilerleyen bebeklerde; daha hafif PR görülen bebeklere göre daha sık görülmektedir.

Prematüre retinopatisi nedeniyle 1946-1964 yılları arasında tedavisiz izlenen bebeklerin uzun dönem sonuçlarında %88,4 PR ile ilişkili arka segment patolojileri izlenmiştir. %25,6 retina dekolmanı, %90,7 miyopi ve %83,7 katarakt gelişimi gözlenmiştir. Olguların %51,2'sinin görme keskinliği 1/10 altında kalmıştır²⁴.

Prematüre doğan bebeklerde miyopinin, en sık rastlanılan refraksiyon kusuru olduğu²⁵, PR nedeniyle tedavi almış bebeklerde miyopi sıklığının arttığı bildirilmektedir^{26,27}. CRYO-ROP grup verilerine göre yüksek miyopi ilk yılda %21,2, beş yılda %15,7 oranında tespit edilmiştir. PR şiddetine göre miyopi derecesi artmaktadır^{28,29}.

PR nedeniyle takip edilen bebekler ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada miyopi (%48), hipermetropi (%23) ve astigmatizma (%73) kontrol grubuna oranla daha yüksek prevalansta gözlenmiştir³⁰.

PR tespit edilen bebeklerde prematüre veya miadında doğan bebeklere kıyasla miyopi ve astigmatizma insidansı daha fazladır³¹⁻³³. Lazer yapılan bebeklerde 7 yıllık takip

sonucunda miyopi oranı %77 olup ortalama miyopi derecesi -3.87 diyoptridir. Aynı çalışmada anizometri %46,7, şaşılık %30 oranında saptanmıştır³⁴. Başka bir çalışmada ortalama 11 yıl takipli hastaların %50'sinde miyopi tespit edilmiştir. Bu hastaların %35'inde sferik değerler -4 diyoptri üstündedir. Lazer yapılmayan bebeklerde miyopi %21 oranındadır ve hepsi -2 diyoptri altındadır. Bunun nedeni olarak lazerlenen grupta PR'nin daha ileri düzeyde olması düşünülmüştür³⁵. Benzer şekilde diğer bir çalışmada lazer sonrası 7 yıl takip edilen bebeklerde astigmatizma %89,6, anizometri %45 oranında tespit edilmiştir. Miyopik refraksiyon kusuru tespit edilen hastalarda ortalama sferik değerler sağ göz için -6.14 diyoptri sol göz için -5.11 diyoptridir³⁶. Ospina ve ark.³⁷ 5 yıllık takip sonucu %62 oranında miyop ve ortalama sferik değeri -4.95 diyoptri tespit etmiştir. Dhawan ve ark.³⁸ %80 oranlarında miyopi ve ortalama -4,71 diyoptri sferik değer tespit etmiştir.

Aksiyal uzunluk prematüre bebeklerde tipik olarak miadında doğan bebeklere göre daha kısadır. Miyopik PR'li erişkinlerde yapılan bir çalışmada aksiyal uzunluğun miyopi derecesine göre beklenenden az olduğu ve kornea yarıçapının küçük olduğu görülmüştür. Bu durum PR'li erişkinlerde miyopiden en fazla sorumlu olan faktörün artmış korneal eğriliğin olduğunu düşündürmektedir. Ancak prematürelere arasında miyopik gözlerde aksiyel uzunluk emetropik gözlerle göre daha fazladır³⁵.

PR nedeniyle uzun dönem takip edilmiş hastalarda yüksek miyopinin nedenleri arasında artmış aksiyel uzunluk, kornea yarıçapının küçük olması, artmış lens kalınlığı ve dar ön kamara varlığı düşünülmektedir³⁹⁻⁴¹.

PR nedeniyle lazer tedavisi ile retina ablasyonu yapılan hastalarda ablate edilen retina büyüklüğü ile aksiyel uzunluğun artışı arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Aksiyel uzunluk artışı normal gözlerde miyopi ile ilişkili en önemli faktör olmasına karşın, PR hastaları ablate edilen retinadan bağımsız olarak benzer aksiyel uzunluk göstermiştir^{42,43}.

Son yıllarda PR tedavisinde intravitreal (İV) anti-VEGF tedavisi gündeme gelmiştir. İV bevacizumab ile tedavi edilen PR hastalarının 2 yıllık takipleri sonucunda miyopi ve yüksek miyopi prevelansları lazer uygulanan olgulara göre daha düşük bulunmuştur. Ciddi PR olgularında izlenen yüksek miyopi aksiyel uzunluk değişikliği ile açıklanamamış, ön segment değişiklikleri ile alakalı olabileceği düşünülmüştür⁴⁴. Lazer ve İV bevacizumab tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada IV enjeksiyon grubunda 22,4 ay takip sonunda miyopi derecesi -2.4 diyoptri, lazer grubunda ise 37,1 ay takip sonunda -5,3 diyoptri bulunmuştur⁴⁵. Lazer ve bevacizumab tedavisini karşılaştıran başka bir çalışmada bevacizumab tedavisinin daha az miyopi ve astigmatizmaya yol açtığı bildirilmiştir⁴⁶. Anti-VEGF tedavi sonrası 5 yıl takip edilen olgularda miyopi oranı %66 ve ortalama -3,2 diyoptridir⁴⁷.

Şaşılık

Şaşılık sıklığı prematüre bebeklerde miadında doğan bebeklere göre fazladır ve PR şiddeti arttıkça sıklık artar. ETROP çalışmasında retrospektif olarak yüksek riskli PR olan bebeklerde 6. ve 9. aylarda şaşılık oranları %20,1 ve %30,3 olarak bulunmuştur. Olguların 6 yaş takiplerinde ise bu oran %44'e kadar yükselmektedir. Bu olguların dörtte üçü ezotropya şeklindedir⁴⁸. Başka bir çalışmada PR gelişen ve gelişmeyen prematüre bebekler incelenmiş ve PR olgularında %34 olan şaşılık oranı PR gelişmeyen olgularda %16 olarak tespit edilmiştir. PR şiddetine göre şaşılık insidansı artmıştır. Ambliyopi ezotropya gelişen ve tek gözünü fikse eden bebeklerde gözlenmiştir. Ekzotropyalarda ise alternan fiksasyon olduğu için ambliyopi sıklığı düşüktür⁴⁹. Prematüre retinopatisi nedeniyle tedavi edilmiş olguların değerlendirildiği ülkemizden bir çalışmada olguların %72,9'u ortoforik, %12'sinde ise ezotropya ve %2,1'inde ekzotropya tespit edilmiştir. Olguların ortalama deviasyon açıları 22 prizma diyoptridir⁵⁰.

Tedavi edilen ve tedaviye gerek kalmadan regrese olan PR nedeniyle takip edilen bebeklerde şaşılık oranları tedavi alan grupta (%41,1) diğer gruba kıyasla (%22,9) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁵¹.

Şaşılık gelişimi açısından prematürite önemli bir risk faktörüdür. Prematüre ve term doğum bebeklerin uzun dönem takiplerini karşılaştıran çalışmalarda prematüre olgularda %16 ile %20 arasında izlenen şaşılık oranı normal popülasyonda %3 civarında gözlenmiştir. Olguların takiplerinde vakaların üçte birinde şaşılık 3,5 yaşından sonra ortaya çıkmıştır. Aileler bu konuda uyarılmalıdır.

Prematüre retinopatisi şaşılık ile olduğu kadar nörolojik bozukluklarla da ilişkilidir. Ekzotropya normal popülasyona kıyasla prematüre olgularda daha sıktır ve bu olgularda neden altta yatan nörolojik bozukluklar olabilir. Artmış şaşılık oranları refraksiyon kusurları, ambliyopi, emetropizasyon bozuklukları ve nörolojik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkabilir^{52,53}.

Glokom

Şiddetli PR gelişen hastaların %30'unda glokom geliştiği bildirilmiştir⁵⁴. PR gelişen vakalarda lens kalınlığında artış ve ön kamaradaki daralma anlamlıdır⁵⁵. Erişkin dönemde pupilla bloğu ve silier blok nedeniyle glokom görülebilir. Yine geç dönem komplikasyon olarak neovasküler glokom gelişen bir vaka bildirilmiştir. Dilate iris damarları, iridokorneal açıda sineşiler ile hasta akut glokom atağı geçirmiş, siklodestrüksiyon ile kontrol altına alınmıştır⁵⁵. Bu olgular miyotiklere ve topikal steroidlere iyi yanıt verirler. Gerektiğinde lazer iridotomi uygulanabilir. Ancak iridotomi yetersiz kalırsa pars plana yoluyla veya limbal yolla lensektomi yapılabilir⁵⁶. Lazer tedavisi sonrası izlenen 67 bebek ile ya-

pılan bir çalışmada lazer sonrası 24 saat içinde geçici göz içi basınç artışı gözlenmiştir. Bu etki geçici olup santral kornea kalınlığı ve göz içi basınç değerleri farklı lazer tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubunda anlamlı değildir⁵⁷.

Görsel Sonuçlar

Görme keskinliği erken doğan çocuklarda miadında doğan çocuklara göre daha düşüktür. Görme keskinliği PR şiddetiyle orantılı olarak azalır. Holmstrom ve arkadaşları, PR gelişmeyen prematüre bebeklerde 0,7'den daha düşük görme keskinliği oranını %34 oranında saptarken, PR gelişenlerde bu oranın %61'e çıktığını bildirmişlerdir⁵⁸. Lazer tedavisi sonucu takip edilen çocukların %81'inde düzeltilmiş en iyi görme düzeyi 6/12 düzeyinin üzerinde tespit edilmiştir³⁶. Yang ve ark.³⁴ ise hastaların %65,5'inde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini 6/12'nin üzerinde tespit etmişlerdir. Bununla birlikte görsel kötü sonuç (6/60 veya daha kötü) %6,9 oranında ve anatomik başarısızlık %1,7 düzeyinde tespit etmişlerdir. Anizometropinin varlığı görsel prognoz açısından en önemli risk faktörüdür.

Lazer tedavisi sonrası hastaların %73'ü 6/12 ve ya daha iyi düzeyde görme düzeyine sahipken hastaların %13,5'inde görsel kötü sonuçlar (6/60 ve daha kötü) bildirilmiştir. Altı hastada anatomik sonuçlar başarılı olmasına karşın görsel sonuçlar iyi değildir. Bu hastalarda ambliyopi, şaşılık, nistagmus gibi problemler ile ilişkili görme azalması ortaya çıkmıştır³⁵.

Ospina ve ark.³⁷ 5 yıllık takip sonucunda hastaların %71,4'ünde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini 20/40 veya daha iyi olarak bulmuşlardır. Başka bir çalışmada gözlerin %7,4'ünde anatomik başarısızlık ve %47'sinde zayıf görme düzeyleri (20/40 altında) bulunmuştur. Anatomik başarısızlık için en önemli risk faktörü zon 1 hastalık olarak değerlendirilmiştir (59). Prematüre bebeklerde PR gelişimi durumunda oftalmik morbidite oranı %50,8 iken PR gelişmeden izlenen bebeklerde %19,5'e inmektedir. PR evresi ilerledikçe oftalmik morbidite oranları yükselmekte ve görsel sonuçlar kötüleşmektedir⁶⁰. Kriyoterapi ve lazer tedavileri ile fonksiyonel ve anatomik başarı oranları yükselmiş oftalmik morbidite oranları azalmıştır. Kriyoterapi alanda fonksiyonel başarısızlık % 44,7, anatomik başarısızlık %30 (CRYO-ROP), diod lazer yapılarında fonksiyonel başarısızlık %25,1, anatomik başarısızlık % 8,9 (ETROP) oranlarında izlenmiştir⁶¹. Uzun dönem sonuçlarını içeren başka bir çalışmada 10 yıllık takip sonrası anatomik başarısızlık %12 fonksiyonel başarısızlık %15,3 oranındadır⁵⁰.

PR'li gözlerde, PR gelişmemiş prematüre bebeklere göre görme alanında daralma saptanabilir. PR gelişmemiş prematüre bebeklerde ise miadında doğanlara benzer görme alanı bulunmuştur. Şiddetli PR nedeniyle tedavi edilen gözlerde, tedavi edilmeyenlere göre görme alanında hafif daralma

saptanmıştır. Tedaviye bağlı olarak meydana gelen bu daralmanın fonksiyonel önemi olmadığı ve retina dekolmanının önlemenin daha önemli olduğu kabul edilmektedir^{62,63}.

Retina Problemleri

Geç başlangıçlı retina dekolmanı (RD), çocukluk ve ergenlik döneminde gerilemiş PR'nin bir komplikasyonu olarak görülebilir. Regrese PR ve geç dönemde RD gelişen 15 olgunun retrospektif analizini içeren bir çalışmada grade 3 skatrisyel PR olgularının hepsinde traksiyonel RD, grade 2 skatrisyel PR olgularının %62,5'inde regmatojen RD izlenmiştir. Regmatojen RD olgularının %20'sinde traksiyonel RD olgularının %54,5'inde cerrahi ile anatomik başarı elde edilmiştir. On altı gözün ikisinde görme keskinliği 20/200 veya daha iyidir⁶⁴. Evre 4 ve 5 PR nedeniyle vitreoretinal cerrahi uygulanmış olguların 6 yıllık takipleri sonucunda evre 4 olgularda %62, evre 5 olgularda %13 anatomik başarı elde edilmiştir. Olguların %83'ü persepsiyon negatiftir. Katarakt %19, şaşılık %38, glokom %30 oranında izlenmiştir⁶⁵. PR nedeniyle takip edilen hastalarda erişkin dönemde RD %14-26, retinal yırtık %8-11, lattis benzeri dejenerasyon %9-11, retinal foldlar %7-8 oranında görülmektedir. Bu hastalarda vitreoretinal adezyonların güçlü olması cerrahi zorlaştırır. Cerrahi başarısızlık %30-50 arasındadır⁶⁶. Anormal periferik vasküler değişiklikler, periferik retinada avasküler alanlar bulunması, temporal damar arklarında düzleşme, damarlarda kıvrım artışı, retina pigment epitel değişiklikleri bulunan gözler geç başlangıçlı RD için risk taşıyan gözlerdir. Vitre bazını destekleyen geniş elemanlarla band serklaj yapılması veya band serklaj ile vitrektomi kombinasyonu cerrahi başarıyı artırabilir⁶⁷. Başka bir çalışmada evre 4 ve 5 PR olan ve opere olan 19 olgunun 34 gözü incelenmiştir. %15'inde 20/300 veya daha iyi, %30'unda 20/800 veya daha iyi görme keskinliği tespit edilmiştir⁶⁸. Yu ve ark.⁶⁹ evre 4 ve 5 PR nedeniyle opere edilen olgularında ortalama 2,2 yıl takip sonrası anatomik başarı oranını %58,8 olarak bildirmişlerdir. PR nedeniyle cerrahiye giden 65 bebeğin ortalama 6,9 yıllık takibi sonucu anatomik başarı evre 4A'da %89, 4B'de %63 ve evre 5 için %42 tespit edilmiştir. Olguların %51 'i ölçülebilir görme keskinliğine sahiptir⁷⁰.

Sonuç olarak, prematüre bebekleri bekleyen tek göz problemi PR değildir. Geç dönemde gelişebilecek komplikasyonlar PR hastalarında görmeyi tehdit edebilir. Periyodik muayenelere çocukluk çağında ve erişkin dönemde devam edilmelidir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Am J Ophthalmol 1942;25:203-4.
2. Mutlu FM, Küçükevcilioğlu M, Ceylan OM. Risk factor analysis for long-term unfavorable ocular outcomes in children treated for retinopathy of prematurity. Turk J Ped 2013;55:35-41.

3. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity (Palmer EA, Schaffer DB, Plotsky DF: The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group). *Ophthalmology* 1993;100:230-73.
4. Celebi AR¹, Petricli IS², Hekimoglu E², Demirel N³, Bas AY³. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Med Sci Monit.* 2014 Sep 15;20:1647-53.
5. Kavurt S¹, Özcan B, Aydemir O, Bas AY, Demirel N. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. *Indian Pediatr.* 2014 Oct;51(10):804-6.
6. Altunbaş, H.H., Kır, N., Ovalı, T., Dağoğlu, T. Prematüre retinopatisi: Klinik seyir ve risk faktörleri. *T Oft Gaz* 2002; 32:286-290.
7. Akkoyun, I., Oto, S., Yılmaz, G., Gurakan, B., Tarcan, A., Anuk, D., Akgun, S., Akova, Y.A. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10(5):449-453.
8. Ziyilan, Şerin, D.T., Çamurlu, S.E., İçağasioğlu, A. 1500 Gramın üstünde doğanprematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişim sıklığı ve risk faktörleri ile ilişkisi. *MN Oftalmoloji* 2002; 9:173-175.
9. Öner, A., Özkırış, A., Güneş, T., Karaküçük, S., Erkilic, K., Çetin, N. Prematüre retinopatisi 2 yıllık tarama sonuçlarımız Erciyes Medical Journal 2005; 27(3):104-109.
10. Özcan, E., Yenice, Ö., Kozakoğlu, H., Bavbek, T., Toker, E., Özek, E. Prematüre Retinopatisi Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri ve Tarama Sonuçları. *Retina-Vitreus* 2006; 14:127-132.
11. Mutlu, F.M., Altınoy, H.I., Mumcuoglu, T., Kerimoglu, H., Kilic, S., Kul, M., Sarici, S.U., Alpay, F. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45(5):291-298.
12. ICROP Committee for Classification of Late Stages ROP. An international classification of retinopathy of prematurity, II: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-912.
13. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.
14. 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. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-1696.
15. Allegaert K., Coen K., Devlieger H. On behalf of the Epibel Study Group Threshold retinopathy at threshold of viability.The Epibel Extended Report. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 239-242.
16. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98:1628-1640.
17. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol* 1956;56: 481-443.
18. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology 2013;131:189-195
19. Bas AY¹, Koc E², Dilmen U³; ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey *Br J Ophthalmol.* 2015 Oct;99(10):1311-4.
20. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(4):471-479.
21. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603-615.
22. Sarikabadayi YU, Aydemir O, Ozen ZT, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol* 2011; 18: 269-274.
23. Ugurbas SC, Gulcan H, Canan H, Ankarali H, Torer B, Akova YA. Comparison of UK and US screening criteria for detection of retinopathy of prematurity in a developing nation. *AAPOS* 2010; 14: 506-510.
24. Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of prematurity: late complications in the baby boomer generation (1946-1964). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:225-34
25. Karlowicz M.G.,Giannone P.J., Pestian J.,Morrow A.L, Shults J.Does Candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (<1000g) neonates *Pediatrics* 2000;105:1036-1040
26. Baker PS, Tasman W. Myopia in adults with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 2008; 145: 1090-1094.
27. Kent D, Pennie F, Laws D, White S, Clark D. The influence of retinopathy of prematurity on ocular growth. *Eye.* 2000; 14: 23-9.
28. Quinn GE, Dobson V, Kivlin J, et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmol* 1998. ;105:1292-1300.
29. O'Connor AR, Stewart CE, Singh J, Fielder AR. Do infants of birth weight less than 1500 g require additional long term ophthalmic follow-up? *Br J Ophthalmol* 2006;90:451-5.
30. Chen TC, Tsai TH, Shih YF, Yeh PT, Yang CH, Hu FC, Lin LL, Yang CM. Long-term evaluation of refractive status and optical components in eyes of children born prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:6140-6148.
31. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good WV. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009;116:332-339.
32. Holmström GE, Larsson EK. Development of spherical equivalent refraction in prematurely born children during the first 10 years of life: a population-based study. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1404-11.
33. Al-Rowaily MA. Prevalence of refractive errors among pre-school children at King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi J Ophthalmol* 2010;24:45-8.
34. Yang CS , Wang Ag, Sung CS, Hsu WM, Lee FL, Lee SM..Long-term visual outcomes of lazer-treated threshold retinopathy of prematurity: a study of refractive status at 7 years. *Eye* 2010;24:14-20.
35. McLoone EM, O'Keefe M, McLoone SF, Lanigan BM. Long-term refractive and biometric outcomes following diode lazer therapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*, 2006; 10: 454-459
36. Shah PK, Ramakrishnan M, Sadat B, Bachu S, Narendran V, Kalpana N. Long term refractive and structural outcome following lazer treatment for zone 1 aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Oman Journal of Ophthalmology*, 2014;7:116-119

37. Ospina LH, Lyons CJ, Matsuba C, Jan J, Mc Cormick AQ. Argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: Long-term outcome. *Eye* 2005;19:1213-1218.
38. Dhawan A, Dogra M, Vinekar A, Gupta A, Dutta S. Structural sequelae and refractive outcome after successful laser treatment for threshold retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:356-361.
39. Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. *Br J Ophthalmol*, 2000; 84: 138-143.
40. Garcia-Valenzuela E, Kaufman LM. High myopia associated with retinopathy of prematurity is primarily lenticular. *J AAPOS*, 2005; 9: 121-128.
41. Ziyilan S, Serin D, Karslıoglu S. Myopia in preterm children at 12 to 24 months of age. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43: 152-156.
42. Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, Jones LA, Moeschberger ML, Cotter SA, Kleinstein RN, Manny RE, Twelker JD, Zadnik K; CLEERE Study Group. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007; 48: 2510-2519.
43. Iwase S, Kaneko H, Fujioka C, Sugimoto K, Kondo M, Takai Y, Kachi S, Terasaki H. A long-term follow-up of patients with retinopathy of prematurity treated with photocoagulation and cryotherapy. *J Med. Sci.* 2014;76:121-128.
44. Chen YH, Chen SN, Lien RI, et al. Refractive errors after the use of bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: 2-year outcomes. *Eye* . 2014;28:1080-1086.
45. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology*. 2015;122:1008-1015.
46. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Refractive Error Results. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1119-24.
47. Martínez Castellanos, Schwartz S, Hernández-Rojas ML. et al. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina*. 2013 ;33:329-338
48. Van der Veen DK, Coats DK, Dobson V, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prevalence and course of strabismus in the first year of life for infants with prethreshold retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 766-773
49. Sahni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 154-159.
50. Mutlu FM¹, Küçükçevcilioğlu M, Ceylan OM, Altınsoy HI, Sarıcı SU. Risk factor analysis for longterm unfavorable ocular outcomes in children treated for retinopathy of prematurity. *Turk J Pediatr*. 2013 Jan-Feb;55(1):35-41.
51. Şule Ziyilan¹, Vildan Öztürk¹, Özge Yabaş-Kızıloğlu², Ferda Çiftçi. Myopia, visual acuity and strabismus in the long term following treatment of retinopathy of prematurity *The Turkish Journal of Pediatrics* 2014; 56: 518-523
52. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, et al. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. *Arch Ophthalmol* 2002;120:767-73.
53. Holmström G, Rydberg A, Larsson E. Prevalence and development of strabismus in 10 year-old premature children: a population-based study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006;43:346-52.
54. Blair B.M., O'halloran H.S., Puly T.H. and Stevens J.L. Decreased incidence of retinopathy of prematurity. *J. AAPOS* 2001; 5:118-22
55. Faure C, Caputo G, Sahel JA, Paques M. Retinopathy of prematurity complicated by late glaucoma: a case report *J Fr Ophtalmol*. 2008;31:535.
56. Oden N.L., Phelps D.L, Statistical issues related to early closure STOP-ROP, a group-sequential trial. STOP-ROP Multicenter Study Group Controlled Clinical Trials 2003;24:28-38.
57. Erginturk Acar D¹, Acar U, Tunay ZO, Ozdemir O. The Effect of Laser Photocoagulation on Intraocular Pressure in Premature Infants With Retinopathy of Prematurity *J Glaucoma*. 2016 Sep 2
58. Holmström G, van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1704-1708.
59. Wani VB, Sabti KA, Kumar N, Raizada S, Kandari JA, Harbi MA, et al. Structural and functional results of indirect diode laser treatment for retinopathy of prematurity from 1999 to 2003 in Kuwait. *Clin Ophthalmol* 2013;7:271-278.
60. O'Connor AR Stephenson T, Johnson A. et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002;109:12-18.
61. Palmer EA Hardy RJ, Dobson V, et al. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:311-318.
62. Shienbaum G, Tasman WS. Coats disease: a lifetime disease. *Retina* 2006;26:422-424.
63. Schubert HD. Choroidal coloboma. *Ophthalmology* 2007;114:2369.
64. Park KH, Hwang JM, Choi MY, Yu YS, Chung H. Retinal detachment of regressed retinopathy of prematurity in children aged 2 to 15 years. *Retina*. 2004;24:368-375.
65. Choi J, Kim JH, Kim SJ, Yu YS. Original Article Long-Term Results of Lens-Sparing Vitrectomy for Stages 4B and 5 Retinopathy of Prematurity. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:305-310
66. A Tufail, Singh AJ, Haynes RJ, Dodd CR, McLeod D, Charteris DG. Late onset vitreoretinal complications of regressed retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2004;88:243-246.
67. Phelps D.L, Rosenbaum A.L, Isenberg S.J, et al: Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: A randomized controlled double masked trial. *Pediatrics* 1987;79: 489-500.
68. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1998;105:992-997.
69. Yu YS, Kim SJ, Kim SY, et al. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 and stage 5 retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:113-117.
70. Murat Karacorlu, Mumin Hocaoglu, Isil Sayman Muslubas, Serra Arf Long-term functional results following vitrectomy for advanced retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2016;0:1-5.