

Prematüre Retinopatisinde Risk Faktörleri ve Tarama Sonuçları

Risk Factors and Screening Results in Retinopathy of Prematurity

Destan Nil KULAÇOĞLU¹, Ayzın Deniz SERTÖZ², Orhan ATEŞ², Orhan BAYKAL³

ÖZET

Amaç: Prematüre retinopatisi (PR) gelişimi için muhtemel risk faktörlerini değerlendirmek ve prematüre bebeklerin düzenli taramasını yapmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2001-Haziran 2004 arasında 36 gestasyonel hafta ve daha küçük olan prematüre bebekler prospektif olarak değerlendirildi. Üç yüz otuz beş bebek çalışma kapsamına alındı. PR gelişimi ile doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve diğer risk faktörleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Olguların doğum ağırlıkları 500-2400 gr (ortalama, 1480.98±294.41gr), gestasyonel yaşları ise 26 -36 hafta (ortalama 32.08±2.08) arasındaydı. Çeşitli evrelerde PR, 335 bebeğin 81'inde (%24.18) saptandı. Doğum ağırlığı (ki kare: 34.98, sd:3, P<0.001) ve gestasyonel yaş (ki kare: 50.22, sd:2, P<0.001) ile PR gelişimi açısından ters bir orantı tespit edildi. Respiratuar distres sendromu, sürekli pozitif havayolu basıncı ile oksijen kullanımı (SPHB), intrauterin gelişme geriliği (IUGG), anemi, kan transfüzyonu ve apne gibi risk faktörleri ile PR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (ki kare: 22.51, sd: 6, P<0.001).

Sonuç: PR'nin multifaktöryel bir hastalık olduğu bilinmektedir. PR'e bağlı körlüğün önlenmesinde en iyi strateji önlemdir. Bu da gestasyonel haftası 32 hafta üzerinde bile olsa bütün prematüre bebeklerin düzenli taranmaları ile mümkün olabilir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, risk faktörleri.

SUMMARY

Purpose: We aimed to evaluate the possible risk factors for the development of retinopathy of prematurity (ROP) and to screen the premature infants regularly.

Materials and Methods: A prospective study was conducted from February 2001 through June 2004 for premature infants who were 36 gestational weeks or younger. Three hundred thirty-five consecutive infants were included in the data analysis. Birth weight, gestational age and other risk factors were evaluated according to the development of ROP.

Results: Birth weights ranged from 500-2400 g (mean, 1480.98±294.41g), gestational ages ranged from 26 to 36 weeks (mean, 32.08±2.08). ROP with various stages was present in 81 (24.18%) of the 335 premature infants. Birth weight (chi square: 34.98, sd:3, P<0.001) and gestational age (chi square:50.22, sd:2, P<0.001) appeared to be inversely proportional to the presence of ROP. Respiratory distress syndrome, continuous positive airway pressure, intrauterine growth retardation, anemia, blood transfusions and apnea were significantly associated with ROP (chi square: 22.51, sd: 6, P<0.001).

Conclusion: ROP is known to be a multifactorial disease. In order to avoid blindness caused by ROP, prevention is still the best strategy. This may be possible by regular screening of all premature infants even if >32 weeks of gestational age.

Key Words: Retinopathy of prematurity, gestational age, birth weight, risk factors.

Ret - Vit 2005: 13 : 33 - 37

1- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Erzurum, Yrd. Doç. Dr.

2- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Erzurum, Asist. Dr.

3- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Erzurum, Prof. Dr.

Geliş Tarihi : 22/09/2004

Kabul Tarihi : 23/12/2004

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR), prematüre doğuma bağlı normal retinal vaskülarizasyonun tamamlanamaması sonucunda retinada gelişen bir proliferatif vitreoretinopati olup yenidoğan döneminde körlüğe neden olan en sık sebeplerden biridir. İlk defa Terry, 1942'de 8 prematüre olguda lens arkasında opak kitle gözlemlenmiş ve retrolental fibroplazi olarak tanımlamıştır¹. 1980'den itibaren indirekt oftalmoskopi kullanımının artmasıyla lens arkası ve arka kutup dışındaki lokalizasyonlar değerlendirilmiş ve PR terimi kullanılmaya başlanmıştır.

Doğum ağırlığı 1250 gr altında olan bebeklerde eşik PR yaklaşık %5'inde görülmekte ve gerekli tedaviye rağmen bu bebeklerin %10-15'i kör olmaktadır^{2,3}. Gelişim sırasında normal vaskülarizasyonu etkileyen faktörlerin patolojik neovaskülarizasyon gelişimine de katkıda bulunacağı düşünülebilir. PR patolojisi; faz 1: hiperoksi -vazoobliterasyon, faz 2: hipoksi -vazoproliferasyon olmak üzere 2 faza ayrılabilir. Faz 1, prematüre doğumdan hemen sonra oluşur. Oksijen tedavisine bağlı retinal hiperoksi, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) azalmasına ve ardından normal retinal vaskülarizasyonun durmasına neden olmaktadır. Sistemik faktörler ve artan metabolik ihtiyaç, faz 2'ye doğru bir kaymaya neden olmakta ve VEGF yapımı uyarılarak yenilenmiş vaskülarizasyon gelişmektedir. Bunlar lokal retinal cevaplara bağlı olarak normal veya anormal vaskülarizasyon şeklinde görülebilir^{4,5}.

EVRE	n*	% PR+
Evre 1	46	31.08
Evre 2	11	7.43
Evre 3	11	7.43
Evre 1+	2	1.35
Evre 2+	13	8.78
Evre 3+	52	35.13
Evre 4A	3	2.02
Evre 4B	4	2.70
Evre 5	6	4.05
TOPLAM	148	44.17

n*: Göz sayısı

Tablo 1: Prematüre retinopatisi (PR) saptanan 148 gözün evrelere göre dağılımı.

Doğum ağırlığı (gr)	PR+ (n*)	PR- (n)	Toplam bebek sayısı
<1000	9 (%50)	9 (%50)	18 (%5.37)
1001-1250	25 (%41.66)	35 (%58.34)	60 (%17.91)
1251-1500	27 (%32.53)	56 (%67.47)	83 (%24.77)
>1501	20 (%11.49)	154 (%88.51)	174 (%51.94)

n*: Bebek sayısı (ki kare: 34.98, sd:3, P<0.001)

Tablo 2: Doğum ağırlıklarına göre prematüre retinopatisi (PR) görülme sıklığı.

PR gelişiminde oksijen dışında pek çok etken mevcuttur. Düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş, en önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir⁶⁻⁷. Bunlara ek olarak metabolik asidoz ya da alkaloz, intraventriküler hemoraji, hiperbilirubimemi, apne, kan transfüzyonu, sepsis, vitamin E eksikliği, uzun süreli parenteral beslenme, hipo/hiperkarbi, postnatal kilo alamama, çoğul doğum ve anemi gibi faktörlerin de PR gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir⁸⁻¹⁰.

Son yıllarda gelişen tedavi yöntemleri ve ekipman, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam şanslarını oldukça arttırmıştır. Bununla beraber PR sıklığı ve sonrasında gelişen sekellerde de orantılı olarak bir artış izlenmektedir. Prematüre bebeklerin takibi, prematürüteye bağlı fundus bulgularının görülme sıklığını ve bunların gelişimine etkili risk faktörlerini araştırmak ve prematüre taramasının önemini vurgulamak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2001- Haziran 2004 tarihleri arasında hastanemizin Yenidoğan Servisi'nde izlenen, gestasyonel yaşı 36 haftanın altında olan 335 prematüre bebek PR açısından prospektif olarak muayene edildi. Bebeklerin ilk muayeneleri doğumdan sonra 4. haftada veya gestasyonel yaşı 31-33 hafta olanlara yapıldı. Fundus muayenesinden 45 dk önce 5 dk arayla 3-4 kez %2.5'lik fenilefrin ve %0.5'lik tropikamid damlatılarak pupillalar genişletildi. Oxybupracainle topikal anestezi yapıp indirekt oftalmoskop ve +20.0 dioptrilik çift asferik lens kullanılarak skleral çökertme yardımıyla tüm periferik retina tarafından tarandı. Bütün muayeneler aynı oftalmolog (DNK) tarafından yapıldı.

PR'nin evreleri, yerleşim durumu ve yayılım derecesi uluslar arası sınıflandırmaya göre belirlendi^{11,12}. Buna göre:

1) Vasküler proliferasyon evresi:

Evre 1: Sınır çizgisi (demarkasyon hattı). Vasküler ve avasküler retinayı ayıran bölgede ince, belirgin, beyaz çizgi.

Evre 2: Basamak (ridge). Sınır çizgisinin kalınlaşıp yükselerek, retina düzleminden kabarıp düzleşmesi.

Evre 3: Evre 2+ ekstraretinal fibrovasküler

Gestasyon yaşı	PR+ (n*)	PR- (n)	Toplam
<28 hafta	15 (%71.42)	6 (%28.58)	21
29-32 hafta	56 (%30.93)	125 (%69.07)	181
33-36 hafta	10 (%7.51)	122 (%92.49)	133

n*: Bebek sayısı (ki kare: 50.22, sd:2, P<0.001)

Tablo 3: Gestasyon yaşına göre prematüre retinopatisi (PR) görülme sıklığı.

proliferasyon. Basamağın hemen arkasından başlayan proliferatif doku, basamağa tutunarak çentikli bir görünüm kazanmaktadır.

Evre 4: Subtotal retina dekolmanı

4A: Ekstrafoveal, 4B:Foveayı içerecek şekilde.

Evre 5: Total retina dekolmanı.

2) Yerleşim:

Zon 1: Optik disk ile fovea arasındaki mesafenin iki katı çapında optik disk çevresindeki alan.

Zon 2: Tanjansiyel olarak, nazalde ora serratadan geçen optik sinir merkezli daire ile Zon 1'in periferik kısmı arasında uzanan bölge.

Zon 3: Zon 2'nin önünde bulunan, nazal retina kapsamayan temporal, süperior ve inferior ala. En son vaskülarize olan ve en sık tutulan bölge.

3) Yayılım: Saat aralığı olarak belirtilir.

Artı hastalığı (Plus disease): Retina damarlarında dilatasyon ve kıvrımlanma artışı, iris damarlarında genişleme, pupiller rijidite ve vitreus bulanıklığı görülür. Progresif vasküler yetersizliğe ve kötü prognoza işaret eder¹³. Eşik (Threshold) hastalığı: Zon 1 veya Zon 2'de bitişik 5 saat kadranı veya ayrı ayrı toplam 8 saat kadranı kadar uzanan Evre 3 PR olması durumu¹⁴.

Takipte Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği (AAPOS) ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) kriterleri kullanıldı¹⁵ Prematürelerin PR insidansı ile birlikte doğum ağırlığı, gebelik haftası (gestasyonel yaş), sürekli pozitif havayolu basıncı ile oksijen kullanımı (SPHB), respiratuar distres sendromu (RDS), intrauterin gelişme geriliği (IUGG), apne, anemi, kan transfüzyonu gibi risk faktörlerinin etkileri araştırıldı. PR bulunan ve bulunmayan olguların doğum ağırlığına, gestasyon haftasına ve diğer

risk faktörlerine göre değerlendirmelerinde "ki-kare" testi kullanıldı.

BULGULAR

İzlenen 335 prematüre bebeğin ortalama gestasyon yaşı 32.08 ± 2.08 hafta (26-36 hafta), doğum ağırlığı 1480.98 ± 294.41 gr (500-2400 gr) bulundu. 335 bebeğin 143'ü (%42.7) kız, 192'si (%57.3) erkekti. Prematüre bebeklerden 81'inde (%24.18) 148 gözde farklı evrelerde PR saptandı. PR saptanan olguların evrelere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında <1000gr olanların %50'sinde PR mevcutken doğum ağırlığı arttıkça PR gelişiminin azaldığı tespit edildi (ki kare:34.98, sd:3, P<0.001). Olguların doğum ağırlıkları ve PR gelişimine göre dağılımları Tablo 2'de belirtilmiştir. Gestasyonel yaşı <28 hafta olanların %71.4'ünde, 29-32 hafta olanların %30.9'unda ve 33-36 haftalıkların %7.5'inde PR saptandı (Tablo 3). Bebeklerin gestasyon yaşları ile PR arasında da ters bir orantı saptandı (ki kare:50.22, sd:2, P<0.001).

Olguların 94'üne CPAP şeklinde oksijen tedavisi uygulanmıştı. Bunların 34 (%36.17) 'ünde PR gelişti. Apnesi olan 14 olgunun 6'sında (%42.8) PR gelişti. PR gelişimini sıklık sırasına göre anemi, kan transfüzyonu, SPHB tedavisi, RDS ve IUGG oluşturuyordu. Hiçbir risk faktörü taşımayan 54 bebeğin 4 'ünde (%7.4) PR saptandı. Risk faktörlerine göre PR dağılımı Tablo 4'te verilmiştir. Risk faktörlerinin tamamı dikkate alınarak yapılan ki kare testi sonucunda, PR gelişimi ile bütün risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (ki kare: 22.51, sd:6, P<0.001).

Evre 1, Evre 1+, Evre 2 ve Evre 2+ bulunan 72 gözde PR kendiliğinden geriledi. Evre 3 PR bulunan ve eşik

Risk faktörü	PR+ (n*)	%	PR- (n)	%	Toplam	%
RDS**	66	29.46	158	70.54	224	66.86
SPHB***	34	36.17	60	63.93	94	28.05
IUGG****	13	22.03	46	77.93	39	11.64
Anemi	21	39.62	32	60.38	53	15.82
Kan transfüzyonu	26	38.8	41	61.2	67	20
Apne	6	42.8	8	57.2	14	4.17
Yok	4	7.4	50	92.6	54	16.11

n*: Göz sayısı, RDS**: Respiratuar distres sendromu, SPHB***: sürekli pozitif havayolu basıncı, IUGG****: Intrauterin gelişme geriliği (ki kare: 22.51, sd: 6, P<0.001)

Tablo 4: Risk faktörlerine göre prematüre retinopatisi (PR) görülme sıklığı.

İlk Yazar	Yer	Hasta sayısı	Doğum ağırlığı	İnsidans
Shohat M. ⁹	İsrail	65	<1500gr	%35
Palmer EA. ²	ABD	4099	>1251gr	%65.8
Schalif-Delfos NE. ¹⁶	Hollanda	581	<1500gr	%27.4
Fledelius HC. ¹⁷	Danimarka	591	<1500gr	%31
Reynolds JD ¹⁸	ABD	409	<1251gr	%56
Charan R. ¹⁹	Hindistan	165	<1700gr	%47.2
Phan MH. ²⁰	Vietnam	225	<2000gr	%45.8
Mathew MR ²¹	İngiltere	205	<1251	%31.2

Tablo 5: Prematüre retinopatisi insidansını gösteren önceki çalışmalar

hastalık tespit edilmeyen 11 gözde de regresyon oldu. Evre 3+ olan hastalar lazer fotokoagülasyon yapılmak üzere ileri merkezlere gönderildi. Yapılan kontroller sonucunda iki olgunun birer gözünde lazer fotokoagülasyona rağmen Evre 4A ve Evre 4B'ye ilerlediği izlendi. Evre 4A olan 2 göze kryoterapi yapılmıştı ancak gerileme izlenmedi. Evre 4B ve 5 olan gözler inoperabl olarak değerlendirilerek takibe alındı.

TARTIŞMA

Yeni doğan bakım ünitelerindeki olumlu gelişmeler, prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin PR yönünden takibini daha da önemli bir noktaya getirmiştir. PR insidansı ve şiddetinin matüriteyle ters orantılı olması, bu bebeklerin çoğunda PR gelişme riskini de artırmaktadır.

PR insidansı üzerine yapılan çalışmalarda, farklı ülkelerden değişik sonuçlar bildirilmiştir. PR insidansı %27.4-65.8 arasında olup gestasyonel yaşlarına ve doğum ağırlıklarına göre yapılan takipler arasında da farklılıklar mevcuttur (Tablo 5). Ülkemizde de Gültaş ve ark gestasyon yaşı 36 haftanın altında 205 bebekten 22'sinin 41 gözünde %10 sıklıkta PR saptamışlardır. Bin gramın altındaki olgularında bu oran %44.5 şeklindedir²². Ayrıca Gültaş ve ark doğum ağırlığının ve gestasyon yaşının düşük olması ve oksijen tedavisinin süresi ile PR gelişmesi arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Bozkurt ve ark. yaptıkları çalışmada doğum ağırlıkları 690-2288 gr olan 81 olgunun %24.69'unda çeşitli evrelerde PR tespit edilmiş olup, 1500 gram ve altında doğum ağırlığına sahip 52 olgunun %34.6'sında çeşitli evrelerde PR rapor etmişlerdir. PR gelişen olgularının % 90.4'ünün 32 haftanın altında doğum haftasına sahip olduğunu belirterek düşük doğum haftası ile PR arasında bir korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır²³. Ziylan ve ark ise 2000 gram ve 36 hafta altında belirli risk faktörleri taşıyan 380 bebeği PR açısından değerlendirilerek %35.3 bebekte çeşitli evrelerde PR saptamışlardır. PR insidansının 1000gr altındaki bebeklerin %63.63'ünde, 1001-1250 gr arası %60.22'sinde ve 1251-1500 gr arası %28.9 olarak tespit etmişlerdir²⁴. Aynı yazarın 2002 yılında 1500 gr üstünde doğan prematürelere yaptıkları çalışmalarında ise, gestasyon yaşları 28-37 hafta arasında değişen 240

bebekten 46'sında (%19) PR tespit etmişlerdir²⁵.

Biz de çalışmamızda doğum ağırlığı 2400 gr'ın , gestasyon yaşı ise 36 haftanın altında olan 335 bebekten 81'inde (%24.18) çeşitli evrelerde PR tespit ettik. PR görülme sıklığı <1000 gr, 1001-1250gr arası, 1251-1500 gr arası ve >1500gr olan bebeklerde sırasıyla %50, %41.6, %32.5 ve %11.5 idi (Tablo 2). Bin beş yüz gr altında olan 61/161 olguda (%37.88) PR tespit edildi. Bu oran diğer çalışmalarda görülen %27.4-65.8 ile ülkemizde yapılanlarda görülen %10-35.3 değerleri ile arasındadır. Gestasyon yaşı <28 hafta olanlarda PR sıklığı %71.4, 29-32 hafta arasında % 30.9 ve 33-36 hafta arasında da % 7.5 olarak bulundu. Çeşitli çalışmalarda düşük gestasyon yaşı ile PR sıklığı arasındaki bağlantı vurgulanmıştır.^{2, 5-10} Bizim çalışmamızda da düşük gestasyon yaşı ile PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (ki kare:50.22, sd:2, P<0.001).

Yapılan çalışmalarda tarama kriterleri: <1251 gr doğum ağırlığı, <31 hafta gestasyon yaşı veya oksijen tedavisi gören bebekler hariç <1500 gr ile < 28 hafta olarak bildirilmiştir.²⁶ Ancak doğum ağırlığı 1500 gr üzerinde veya gestasyon yaşı 33-36 hafta arası olan bebeklerde de sırasıyla % 11.5 ve %7.5 PR saptamamız üzerine, iş yükümüz artmış olsa bile 36 haftanın altında olan bütün bebekler tarama programına alındı. Sadece takipte AAP, AAPOS ve AAO kriterleri uygulandı¹⁵.

Ülkemizdeki ve farklı ülkelerdeki birbirinden değişik sonuçlar, tarama kriteri olarak alınan farklı doğum ağırlıklarından veya prematürelere değişik risk faktörleri ve epidemiyolojik özellikler taşımalarından kaynaklanabilir. PR hemen her zaman prematüre olgularda tespit edilmesine rağmen en önemli risk faktörü immatür retinal vaskülarizasyondur. Bu yüzden, çok nadir olmakla birlikte, miadında doğan bebeklerde tamamlanmamış retinal vaskülarizasyon varsa, çevresel faktörlerin de etkisiyle PR gelişebilir⁸. PR, multifaktöryel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Önceleri oksijen suçlanmış olsa da oksijenin kontrol edilmesi ile PR'nin önlenemediği görülmüş ve diğer faktörler de dikkate alınmıştır^{27,28}. Siyanoz, apne, mekanik ventilasyon, intraventriküler hemorajiler, konvülsiyon, kan transfüzyonu, sepsis, intrauterin hipoksi, anemi, patent duktus arteriozus ve vitamin E eksikliği PR gelişimi açısından gösterilen diğer

risk faktörleri olarak sıralanabilir⁸⁻¹⁰. Annenin sigara ve alkol kullanması veya retinanın ışığa maruz kalması ile PR arasında bir bağlantı tespit edilememiştir²⁹. Çalışmamızda RDS, SPHB ile oksijen tedavisi, IUGG, anemi, kan transfüzyonu ve apne ile PR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (ki kare:22.51, sd:6, P<0.001). Holmström ve ark RDS, bronkopulmoner displazi, sepsis, intraventriküler hemoraji ve SPHB ile oksijen tedavisiyle PR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirtmişlerdir (P<0.05)³⁰. Anemi ve kan transfüzyonlarının PR gelişimi üzerine etkisi tartışmalıdır. Dani ve ark. transfüzyonların PR gelişiminde bir risk faktörü olduğunu, Brooks ve ark. transfüzyon sayısının azaltılmasının PR gelişimi sıklığını düşürmediğini rapor etmişlerdir^{31,32}. Englert ve ark. ise aneminin PR şiddetini etkileyen bağımsız bir faktör olmadığını, ancak kan transfüzyon sayısının önemli olduğunu bildirmişlerdir³³.

Sonuç olarak çalışmamızda, doğum ağırlığı (ki kare:34.98, sd:3, P<0.001) ve gestasyonel yaş (ki kare:40.22, sd:2, P<0.001) azaldıkça PR sıklığının arttığını ve RDS, SPHB ile oksijen tedavisi, IUGG, anemi, kan transfüzyonu ve apne ile PR gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik (ki kare:22.51, sd:6, P<0.001, Tablo 4).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde PR, çocukluk çağında görülen körlüklerin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte ve gelişmekte olan ülkelerde de önemi giderek artmaktadır. Multifaktöryel olduğu bilinen PR için her bölge kendi PR profilini ve risk faktörlerini oluşturmalıdır. PR geliştikten sonra yapılan tedavi yöntemleri ve cerrahi seçenekleri oldukça pahalı olup, körlüğün engellenmesinde en iyi stratejinin önlem ve erken takip olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Terry TL.: Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942; 25:203-204.
- 2- 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;98:1628-640.
- 3- Early Treatment For Retinopathy Of Cooperative Group.: Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-1694.
- 4- Alon T, Hemo I, Itin A, et al.: Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995;1:1024-1028.
- 5- Hutchesson KA.: Retinopathy of Prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:286-290.
- 6- Onofrey CB, Feuer WJ, Flynn JT.: The outcome of retinopathy of prematurity: screening for retinopathy of prematurity using an outcome predictive programme. *Ophthalmology* 2001;108:27-34.
- 7- Seiberth V, Linderkamp O.: Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214:131-135.
- 8- Stout AU, Stout JT.: Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:77-87.
- 9- Shohat M, Reisner SH, Kricler R. et al.: Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159-163.
- 10- Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ. et al.: Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4:343-347.
- 11- Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity.: An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-1134.
- 12- International Committee for Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity: II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-912.
- 13- Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al.: Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993;100:230-237.
- 14- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity.: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990;108:195-204.
- 15- American Academy of Pediatrics. Section of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001;108:809-811.
- 16- Scalif-Delfos NE, Cats BP.: Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:72-75.
- 17- Fledelius HC, Kjer B.: Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish country. Epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:38-41.
- 18- Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al.: Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med*. 1998;28;338:1572-1576.
- 19- Charan R, Dogra MR, Gupta A, et al.: The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol*. 1995;43:123-126.
- 20- Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD.; Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40:208-212.
- 21- Mathew MR, Fern Al, Hill R.: Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies? *Eye* 2002;16:538-542.
- 22- Gülten E, Kutluk S, Önder F ve ark.: Prematüre retinopatisi gelişmesinde etkili faktörler. *Ret-Vit* 1996;3:619-624.
- 23- Bozkurt N, Anveriaz M, Ögüt MS. ve ark.: Prematüre retinopatisi, risk faktörleri ve takip sonuçları. *T Of Gaz* 1999;29:149-156.
- 24- Ziylan Ş, Ulaşan S, Çamurlu SE ve ark.: Prematür retinopatisi risk faktörleri: oksijen, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı. *MN Oftalmol* 2000;7: 262-270.
- 25- Ziylan Ş, Serin DT, Çamurlu SE ve ark.: 1500 gramın üstünde doğan prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi gelişim sıklığı ve risk faktörleri ile ilişkisi. *MN Oftalmol* 2002;9:173-175.
- 26- Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE.: CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1470-1476.
- 27- Patz A, Hoek LE, De La Cruz E.: Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol*. 1952;35:1248-1253.
- 28- Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, et al.: Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology*. 1987;94:630-638.
- 29- Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, et al.: Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:696-700.
- 30- Holmström G, Broberger U, Thomassen P.: Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 ;76:204-207.
- 31- Dani C, Reali MF, Bertini G, et al.: The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2001;62:57-63.
- 32- Brooks SE, Marcus DM, et al.: The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized