

Prematüre retinopatisi

Murat Yurdakök*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü
İletişim: muratyurdakok@yahoo.com

SUMMARY: Yurdakök M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Retinopathy of prematurity: the pediatrician's perspective. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2019; 62: 71-94.

Retinopathy of prematurity (ROP), a vasoproliferative disorder of the retina occurring principally in new born preterm infants is a major cause of childhood blindness in the world and is increasing in incidence throughout the world. ROP is closely linked to the degree of prematurity with severe ROP being more common in infants of extremely young gestational ages, and is caused by oxygen-induced damage to the developing retinal vasculature, resulting in hyperoxia-induced vaso-obliteration and subsequent delayed retinal vascularization and hypoxia-induced pathological neovascularization. The pathogenesis of ROP consists of an initial phase of low vascular endothelial growth factor (VEGF) levels and beginning with delayed retinal vascular growth after premature birth, followed by phase II when phase I-induced hypoxia releases VEGF to stimulate new blood vessel growth. The use of supplemental oxygen, oxygen concentration and duration are among the most frequently identified risk factors. Supplemental oxygen should be given in small preterm infants less than 28 weeks to maintain oxygen saturations via pulse oximeter in the range of 90-94% until 36 weeks post-menstrual age. Inadequate nutrition, poor postnatal growth, infections, and red blood cell transfusions are the other important predisposing factors. Although there is strong evidence for a genetic predisposition to ROP, specific genetic variants with strong association with ROP have not been detected. Early detection and timely intervention makes screening an important aspect of ROP. A simple screening test done within a few weeks after birth by an ophthalmologist can avoid this preventable cause of blindness. Although screening guidelines and protocols are strictly followed in the developed nations this is lacking in developing countries, which have the highest number of preterm deliveries in the world. In addition, severe ROP is increasingly seen in more mature infants in low/middle-income countries, especially when compared with their counterparts in developed countries. Therefore, it is recommended that each country develops and employs its own specific criteria appropriate for its local population. Treatment with laser photocoagulation should be implemented as soon as possible, at least within 72 hours of determining the presence of this treatable disease, in order to minimize the risk of retinal detachment. Anti-VEGF treatment may hold great promise in the treatment of selected severe cases, but is associated with the unintended effects on delayed eye growth and retinal vasculature development of preterm infants. The therapeutic potential of stem cells in ROP is evident in animal studies, but not in humans. However, delayed cord clamping after birth, and then breastfeeding are accompanied by an increase supply of valuable stem and progenitor cells which makes them natural stem cell transplants for tiny preterm infants. This review would help the pediatricians to update their current knowledge on ROP.

Key words: prematurity, pathogenesis, prevention, screening, therapy.

Prematüre retinoptisi (ROP; eski adıyla retrolental fibroplazi) halen önemli bir küresel sorundur. 1980'lerden sonra kriyoterapi ve lazer fotokoagulasyonla ROP tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmasına rağmen girişim yapılan bebeklerin %10-15'i kör olmaya devam etmektedir.¹

ABD'de körlüklerin %14'ü ROP'a bağlıdır. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde %20'dir. Tüm dünyada 2010 yılında 20.100 kişi ROP nedeniyle körlük ya da ağır görme kaybı gelişmiştir.²

ROP'un diğer önemli geç komplikasyonları ileri miyopi, astigmatizm, anisometri, ambliopi, strabismus, katarakt, glokom, eksüdatif retinopatidir. Regresyon gösterenlerde bile yaşamın ileri dönemlerinde retina yırtılması, ayrılması, kanaması sıktır.³ Bu nedenle ROP'un önlenmesi ve komplikasyonların önlenmesi erken ve yeterli tedavisi yaşam boyu sağlık için önemlidir.

Sıklığı ve şiddeti gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Doğum ağırlığı 1250 gr'ın altında olanlarda %70, 750 gr'ın altında olanlarda %90, 1000-1250 gr olanlarda %50 oranında,⁴ gebelik yaşı 25 haftadan küçük bebeklerde %87, 25-27 haftalıkarda %62 oranında görülür.⁵

Türk Neonatoloji Derneği'nin 15.745 bebeği kapsayan verilerine göre Türkiye'de ROP sıklığı doğum ağırlığı 1500 gr ve altında olan bebeklerde %42 (\geq evre 3 %8), gebelik yaşı 32 hafta ve altında olanlarda %36 (\geq evre 3 %7) dir. Bu oranlar özel hastanelerde devlet ve üniversite hastanelerine göre daha yüksektir.⁶

Bugüne kadar üç ROP epidemisi görüldüğü kabul edilir. İlk epidemi 1940-1950'lerde prematürelere oksijen kullanımının artmasına, ikinci epidemi 1960-70'lerde gelişen teknoloji ile küçük prematürelere artmasına, üçüncü epidemi 1980'den sonra gelişmiş ülkelerde yaşatılan çok küçük prematürelere artmasına, gelişmekte olan ülkelerde (gelişmiş ülkelerdeki birinci epidemi gibi) izlem olanakları sınırlı olması karşın prematüre doğumların artması, perinatal beslenmenin yetersizliği ve neonatal sepsis sıklığının daha fazla olmasına bağlıdır.⁷

PATOGENEZ

Retinanın damarlarının gelişimi

Vücutta en çok oksijen kullanan doku retina

olduğundan damarlanması önemlidir. Retinayı besleyen ana arter oftalmik arterdir. Bu koroid ve retina arterleri olarak ikiye ayrılır. Gözün kan gereksiniminin %80'ini koroid damarları sağlar. Koroid damarları vücutta kan akımının en hızlı olduğu damarlardır. Retinanın iç kısmını retina arterleri besler. Retina arterleri yüzeyel, orta ve derin olarak yerleşim gösterir. Ancak dış retinada fotoreseptörlerin bulunduğu tabakada damar yoktur; burada oksijen basıncı nedeysen sifira iner. Bölgenin üçte bir dış kısmı koroid, üçte iki iç kısmı retina damarlarından difüzyonla beslenir.^{8,9}

Gebeliğin 16. haftasında koroidal damarların gelişimi tamamlanır; retina damarlarının gelişimi başlar. Retina damarlarının gelişimi optik diskten başlar, nazal oro serrata'ya gebeliğin 36. haftasında, temporal oro serrata'ya 39-41. haftada ulaşır. Önce yüzeyel, sonra orta, en son derin damarlar oluşur. Damarları koruyan perisitler doğumdan sonra ikinci aya kadar yoktur; tam gelişme beşinci ayda tamamlanır.^{2,10-12}

Retina damarlarının damarlanmamış bölgeye doğru gelişmesinde bu bölgedeki hipoksi uyarıcıdır. Retinal ganglion hücreleri, PDGFA (platelet-derived growth factor alpha) yaparak astrositlerin, onlar da VEGF (vascular endothelial growth factor) yaparak damar endotelinin gelişmesini sağlar.¹¹

İki dönemli hastalık

ROP iki dönemli bir hastalıktır. Birincil nedenler retinanın (özellikle damarlanmasının) immatürlüğü ve retinanın arteriyel oksijenizasyon düzeyidir. Retinada önce damar kaybı (vazooobliterasyon) ile avasküler alanın hipoksisi, sonra aşırı damarlanma (vazoproliferasyon) gelişir.²

Damar kaybının olduğu ilk dönem doğum ile postmenstrüel 30-32. haftalar arasında arasında olur. Prematüre bebeklerde intrauterin dönemde olması gereken retinal damarlanma azalır veya durur (doğumdan sonra 4-6. günlerde); daha önce gelişmiş damarlarda da azalma olur. Bu durumun nedeni ekstrauterin ortamın nispi hiperoksisi (normalde intrauterin PaO₂ 30 mmHg iken oda havasını soluyan sağlıklı bir bebekte PaO₂ 90-100 mmHg'dır) ve solunum sıkıntısı içindeki prematürelere oksijen verilmesidir. Bebek büyüdükçe, yeterince damarlanmamış retinanın metabolik

gereksinimi artacağından hipoksi gelişir.²

Aşırı damarlanmanın olduğu ikinci dönem doğumdan 6-12 hafta sonra veya postmenstrüel 32-38. haftalarda olur. Hipoksi ile indüklenen retinal neovaskülarizasyon gelişir. Retinada damarlanmış ve damarlanmamış bölgelerin sınırlarında ortaya çıkar; ortaya çıkan neovaskülarizasyon, diyabetik retinopati gibi diğer proliferatif retinopatilere benzer. Damarların bu patolojik çoğalması, zamanla retina ile vitröz jel ve lens arasında skarlaşmaya ve retina dekolmanına yol açar.²

VEGF ve IGF

VEGF (vascular endothelial growth factor) sistemi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve PlGF (placental growth factor) ile bunların reseptörlerinden (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) oluşur. ROP patogenezinde VEGF-A ve reseptörlerden VEGFR-2 önemlidir.¹³

İlk dönemde hiperoksi ile VEGF süpresyonu olur. Ayrıca prematüre bebeklerde IGF-1 çok düzeyleri düşük olduğundan ve yeterli VEGF uyarımının sağlanabilmesi için IGF-1 gerekli olduğundan damarların büyümesi yavaşlar veya durur. İkinci dönemde avasküler alanda artan hipoksi aşırı VEGF yapılmasına yol açar. Bu durum en fazla postkonsepsiyonel 36. haftada görülür. Kısaca VEGF yapımının devam etmesi ROP'un ilerlemesine, VEGF'nin azalması ROP'un gerilemesine yol açar.²

IGF (insulin-like growth factor) sistemi üç ligand (insülin, IGF-1, IGF-2), bunların reseptörleri (IGF-1R, IGF-2R) ve IGF bağlayan proteinlerden (IGFBP1'den IGFBP6'a kadar) oluşur. IGF-1, 'growth hormon'un birçok etkisinin aracısıdır. Metabolik etkilerinin yanı sıra mitojenik etkileri vardır; IGF-2, fetal büyümede; IGF-1, hem fetal hem de postnatal büyümede etkilidir. Serum IGF-1 düzeyleri, gebelik yaşı ve fetusun büyüklüğü ile artar; bu durum serum IGF-2 düzeylerinde görülmez. Doğumdan sonra plasenta ve amniotik sıvıdan geçişin kalkması ve karaciğerdeki yapımın yetersizliği nedeniyle serum IGF-1 düzeyi hızla azalır. Bu nedenle serum IGF-1 düzeyi prematürelerde fetustakinden düşüktür. Düşüklük gebelik yaşı 28 haftanın altında olan bebeklerde daha belirgindir.¹⁴ ROP gelişen prematürelerde serum IGF-1 düzeyleri daha düşüktür ve düşüklük daha uzun sürer.¹⁵

Serumdaki IGF-1 düzeyinin esas düzenleyicisi IGFBP-3'dür. IGFBP-3 düzeyi prematürelerde düşüktür; ROP gelişenlerde daha da düşüktür. Ancak ROP geliştikten sonra IGFBP-3 yapımı artar. IGFBP'lerin hücreler üzerindeki etkieri IGF bağımlı ve bağımsız yollardan olur. Örneğin IGFBP-3 damarların perisitlerle kaplanmasını artırır, retinal damarları korur.^{16,17}

Oksijen varlığında PHD (propil-hidroksilaz) HIFα'yı (hypoxia inducible factor-α) hidroksile eder. Bu VHL (von Hippel Lindau) proteini ile birleşerek yıkılır. Hipokside bu bağlanma olmaz; HIFα, HIFβ ile birleşir, hücre çekirdeğine geçerek, VEGF geni dahil 70'den fazla geni aktive eder.¹⁸

Bu nedenle ROP'un erken döneminde PHD inhibitörü olan dimetiloksalilglisin'in retinadaki HIF-1α düzeyini stabilize edebileceği ileri sürülmüştür.¹⁹

HIF-1α, dolayısıyla VEGF yapımı için IGF-1 gereklidir. Düşük IGF-I, retinal endotel hücrelerinde VEGF sinyalini baskılar. Bu da VEGF yapımında IGF-1'nin önemini gösterir.²

Sıçanlarda doğumdan süttten kesilmeye kadar serum, vitröz sıvı ve retinada VEGF ve IGF-1 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada; doğumda vitröz VEGF düzeyinin serum düzeyinin on katı olduğu; daha sonra vitröz ve serum VEGF düzeyleri azalırken retina düzeyinin arttığı; ilk gün vitröz IGF-I, retina düzeyinin dört katı iken daha sonra eşitlendiği; vitröz IGF-I düzeyinin azalırken serum ve retina düzeyinin arttığı gözlenmiş; vitröz VEGF ve IGF-I'in rezervuar olarak retinanın gelişmesini sağladığı düşünülmüştür.²⁰

ROP patogenezinde daha birçok molekül etkidir. Örneğin ROP'da vitröz sıvıda anti-anjiyojenik özelliği olan anjiyotensin-2 artmıştır. Bu nedenle ROP'un ilk döneminde anjiyotensin-2'nin daha çok bağlandığı Tie2'nin yükseltilmesinin yararlı olabileceği düşünülmüştür.²¹

Retina damarlarında TGFβ (transforming growth factor-β) reseptörleri (TβRI ve TβRII) bulunur. Hipokside damar endotelinde TGFβ için aksesuar reseptör olan endoglin yapımı arttığından, TGFβ de VEGF'nin artmasına yol açtığından ROP'un ilk döneminde VEGF'nin etkili olabilmesi için endoglin tedavisi yapılabileceği ileri sürülmüştür.²¹

Oksijen kullanımı

ROP için major risk faktörleri prematürite ve oksijendir.²² Gebelik yaşında her hafta artışı ROP riskini %19, vücut ağırlığında her 100 gr artış ROP riskini %27 azaltır.²³ ROP patogenezinde oksijen konsantrasyonu, süresi ve düzeyinin dalgalanması önemlidir.²⁴

Paris Üniversitesi Obstetri Profesörü Pierre-Constant Budin'in (1846-1907) 1907'de yayınlanan Nursing adlı kitabında "(Resüsitasyonda bebeğin) göğüsüne ritmik basılar yapılmalı, ağızda mukus varsa temizlenmelidir. Bazen ayaklarından tutularak, baş aşağı çevrilerek beyine daha fazla kan gitmesi sağlanır. Solunum başlayınca uyarıcı olması için sıcak su içine daldırılır. Bebeğin yüzüne huni ile oksijen verilmesi yararlı olur" (Konferans 2) ifadeleri yenidoğan bebeklere oksijen verilmesi şeklindeki uygulamaları başlattı. Bebeklere yüksek oksijen verilebilmesi için Julius H. Hess (1876-1955) 1931'de %40 oksijen uygulaması yapılabilen küvöz, Charles C. Chapple (1901-1983) 1938'de bugünkü küvözlerin atası olan dışarıdan hava girmesini önleyen kolluklu küvöz geliştirdi. 1940'lı yıllarda James L. Wilson prematürelere düzenli solunumun ve kanda oksijen düzeyinin yüksek olmasının yararlı olup olmadığı bilinmiyorsa da sağlıklı prematüre bebeklere oksijenden zengin hava verilmesi solunumlarının daha düzenli olmasını sağladığını belirtti.^{25,26}

Aynı yıllarda ROP tanımlanmaya başlandı. Stewart H. Clifford (1931-2009) Şubat 1941'de üç ay prematüre doğan bir kız çocuğunda nistagmus olduğunu görünce, görme bozukluğu olduğunu düşünüp, göz hekimi Paul A. Chandler'e gönderir; genel anestezi altında yapılan muayenede lens arkasında gri renkte vaskülarize fibromusküler tabaka görülür. Clifford aynı hafta prematüre doğan ikizi ölen bir erkek çocukta benzer bulgular görünce başka bir göz hekimi Theodore L. Terry'e gönderir; tanı inoperabl konjenital kataraktır.²⁷ Terry giderek daha fazla sayıda hastaya ulaşıncaya 1942'de bunun küçük prematürelere lens arkasında embriyonik vasküler yapıların (persistan tunika vaskulosa lentis) aşırı fibroblastik çoğalmasına bağlı olabileceğini düşündü,²⁸ küçük prematürelere doğumdan 4-6 ay sonra görüldüğünü ve çoğunlukla iki taraflı olduğunu bildirdi.²⁹ Olayın nedeni anlaşılamadığından ABD'de 1954'e kadar 10.000 çocuk kör oldu.²⁷

Bunlardan biri 34 haftalık doğan ünlü pop sanatçısı Stevie Wonder (1950-) idi.

Pilotlarda 30 dakika %100 oksijenle nefes alınmasının retina arteriyol ve venlerinde daralma yaparak görme bozukluklarına yol açtığı 1940'dan beri biliniyordu.³⁰ Prematüre bebeklerde yüksek konsantrasyonda oksijen kullanılmasının ROP'a neden olduğu 1951'de anlaşıldı.

İlk gözlem Avustralya'nın ilk kadın çocuk hekimi Kate Campbell (1899-1986) tarafından yapıldı; yüksek konsantrasyonda (%40-60) oksijen kullanılan serviste bakılan bebeklerde ROP sıklığının nazal kateter veya huni ile oksijen verilen servisten fazla (%19 vs. %7) olduğunu bildirdi.³¹ Aynı yıl İngiltere'den Mary Crosse (1900-1972; Hacettepe Çocuk Hastanesi'nde yenidoğan servisinin kurulması için çalışanlardan)³² ROP sıklığının çadırda oksijen verilenlerde yüz maskesi ile verilenlere göre daha sık gördüğünü bildirdi.³³ Yayın İngiltere'den yapıldığından daha çok dikkat çekti.

Oksijen kullanımı ile ROP arasındaki ilişkiyi araştıran ileriye dönük (prospektif) ilk çalışma NIH (National Institutes of Health) tarafından 1953-1954 yıllarında yapıldı; 18 hastanede 1420 prematüre (<1500 gr) bebek arasında 48 saatten fazla yaşayan 786 bebek en az üç ay sonra değerlendirildi. O yıllarda hipoksi tedavisi için %40-50 oksijenin yeterli olduğu kabul edildiğinden rutin-oksijen grubu %50'den fazla, kısıtlı-oksijen grubu %50'den az konsantrasyonda oksijen aldı. Çalışma sırasında 166 bebek 40 günden önce öldü; gruplar arası fark yoktu. Yaşayan 586 bebeğin (rutin gruptan 53, kısıtlı gruptan 533) %95'i en az dört ay izlendi. Üçüncü ay ROP sıklığı rutin-oksijen grubundaki bebeklerde kısıtlı-oksijen grubundakilerden çok fazla idi: retrolental fibroplazi (evre 1-5) %70.2 vs. %29.3, sikatrizan retrolental fibroplazi %17.0 vs. %4.9.³⁴

Bu çalışma sonuçları çok önemli olsa da etik ilkelere uyulmamıştı. Çalışma 1953-1954'de 18 hastanede 1420 prematüre bebekte yapıldı; bu bebeklere yaşamın ilk 48 saati oksijen verilmedi; sonuçta 634 bebek (%45) öldü. Ölen bebeklerden raporda söz edilmedi. New York'ta bu çalışmaya katılan bir hastanede bir yıl önce prematürelere ölüm %32 idi. Bu nedenle NIH çalışmasının 180 bebeğin ölümüne neden

olduğu söylenmektedir.³⁵

Böyle bir çalışmanın 1945-1946'de Nazi hekimlerin yargılandığı Nürnberg Mahkemeleri'nden kısa süre sonra yapılması dikkat çekicidir. Bu tutum yenidoğan bebeklerin açlığa dayanıklılıklarını (NIH çalışmasında prematürelerin oksijensizliğe dayanıklılıkları gibi), bakteri enfeksiyonlarına dirençlerini inceleyen, göz renklerinin değişmesi için mavi boya enjeksiyonu yapan 'Ölüm Meleği' olarak tanınan Joseph Mengele'nin (1911-1979) yaptıklarından pek farklı değildir. Mengele savaştan sonra Almanya'da gizlenmiş, 1949'da Cenevre'ye kaçmış, Vatikan'ın desteği ile Kızıl Haç tarafından Arjantin'e kaçırılmış, 1979'da Brezilya'da ölmüş, kimliği ancak 1992'de belirlenebilmiştir.³⁶

Kör ve sakat olacağına...

Şiddetli ROP gelişen bebeklerde ağır nörolojik bulguların geliştiği bilinmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada çocuklar beş yaşında iken değerlendirilmiş motor gelişme (%12.9 vs. %2.4), kognitif gelişme (%14.8 vs. %4.5), ağır işitme kaybı (%13.2 vs. %2.4), iki taraflı körlük (%13.5 vs. %0.1), görme ile ilişkili olmayan birden fazla bozukluk (%39.5 vs. %15.8) olduğu belirlenmiştir.³⁷ Hindistan'da yapılan bir çalışmada da gebelik yaşı 25-35 hafta olan 74 bebek (ortanca) 15. ayda değerlendirildiğinde ağır ROP (evre ≥ 3) gelişen bebeklerin %58'inde, gelişmeyen bebeklerin %27'sinde nörogelişimsel bozukluk saptanmıştır.³⁸ Ağır ROP gelien bebeklerde beynin arka beyaz cevherinde azalma olduğunun belirlenmesi nörolojik gelişme bozukluğunun muhtemelen en önemli nedenidir.³⁹

"Kör veya sakat olacaklarına ölsünler" şeklinde ifade edebileceğimiz; bir ROP vakasının önlenmesi için 16 prematüre bebeğin ölümüne yol açan %40'ın altında oksijen kısıtlaması politikası maalesef 25 yıldan uzun süre etkili oldu. Hem düşük konsantrasyonda oksijen veriliyor, hem de kanın oksijenizasyonu yeterli izlenemediğinden sadece siyanoz görülmesi hipoksi olarak değerlendiriliyordu. Oksijen saturasyonun sürekli izlenebilmesini sağlayan 'nabız' (pulse) oksimetre 1980'lerde geliştirildi.⁴⁰

Oksijen saturasyonu izlemi

Kanın oksijen saturasyonu (SO_2) oksi- ve deoksihemoglobinin farklı ışık absorpsiyon

özelliklerinin orantılanması ilkesine dayanır. Yenidoğanda arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) 45-55 mmHg olduğunda SaO_2 %90-94'dür. Prematürelerde HbF yüksek olduğundan PaO_2 'nin 40-50 mmHg olması kabul edilebilir; metabolik gereksinim için PaO_2 50-80 mmHg olmalıdır. Kandaki PO_2 ile SO_2 arasında sigmoid bir ilişki olduğundan, 'pulse' oksimetrelerle ölçülen (SpO_2) > %96 veya < %40 olduğunda PaO_2 tahmini yapılamaz.⁴¹

SaO_2 arter kanındaki hemoglobine bağlı O_2 'nin 'co-oximeter' ile doğrudan ölçülmesidir. Beraberinde karboksihemoglobin ve methemoglobin de ölçüldüğünden kesin sonuç verir. SpO_2 ise 'pulse oximeter' ile hemoglobinin O_2 saturasyonunun ölçülmesidir; non-invasif izlem yapılabilmesini sağlar, ancak değişik hemoglobinler arasında ayırım yapılamaz. SpO_2 ve SaO_2 ölçümleri arasındaki farkın 3'den az olması kabul edilebilir. Ancak SpO_2 %85-89 değerlerinde gerçek SaO_2 düzeyleri 10 puan düşük olabilir.⁴² SpO_2 değeri, methemoglobinemide SaO_2 'den yüksektir. Fetal hemoglobin ve bilirubin yüksekliğinin bir etkisi yokken deri pigmentasyonunun ve deri perfüzyonunda azalmanın değişik etkileri görülür.⁴³

En uygun oksijen konsantrasyonu

1960'larda oksijen kullanılmasının kısıtlanmasıyla ROP sıklığında azalma, ancak ağır beyin zedelenmesi ve ölümlerde artma görüldü. Ancak beyin zedelenmesine yol açmadan ROP riskini azaltan en uygun oksijen konsantrasyonu konusunda bilimsel veri yoktu. ROP'un düşük oksijen konsantrasyonu ile önlenebileceği düşünülerek yeterli kanıt olmamasına rağmen hedef saturasyon değerleri olarak %85-95 öneriliyordu.⁴⁴

Bu nedenle SpO_2 'de düşük (%85-89) ve yüksek değerler (%91-95) karşılaştırması amacıyla çok merkezli çalışmalar yapıldı. Bu çalışmalar 2005-2011'de ABD'de yapılan SUPPORT (Surfactant, Positive Pressure, and Pulse Oximetry Randomized Trial), 2006-2012'da Kanada'da yapılan COT (Canadian Oxygen Trial), 2006-2010'da Yeni Zelanda, İngiltere ve Avustralya'da yapılan BOOST II (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) idi. Çalışmalara Massimo pulse oksimetri ile başlandı; ancak üçünde (BOOST II-İngiltere, BOOST II-Avustralya, COT) teknik yetersizlik nedeniyle

değiştirdi. İkisinde (BOOST II-İngiltere, BOOST II-Avustralya) ilk bulgularda mortalitede artış görülünce çalışma durduruldu. Bebeklerin 18-24. aylarda durumları değerlendirildi. Çalışmaların sonuçları 2010-2013'de yayınlandı.⁴⁵⁻⁴⁷

Daha sonra bu çalışmaların sonuçları birleştirilerek meta-analiz (NeOProm - Neonatal Oxygenation Prospective meta-analysis) yapıldı. Randomize kontrollü çalışmalar gebelik yaşları 28 haftanın altında toplam 5000 bebeği kapsıyordu. İlk değerlendirmede (n: 4457) düşük oksijen grubunda ölüm oranı daha yüksekti (%20 vs. %17, p = 0.01); ancak önemli nörolojik sekel, düşük (<85) Bayley-III skoru, serebral palsi, sağırılık ve körlük bakımından farklılık bulunmadı. Buna karşılık ayrıntılı değerlendirmede (n: 4873) düşük oksijen grubunda postmenstrüel 36 haftanın altında ölüm (%17 vs. %14, p = 0.01), cerrahi kapatılması gereken patent duktus arteriyozus (%11 vs. %10, p = 0.046), cerrahi girişim gereken nekrotizan enterokolit (%9 vs. %7, p = 0.03) daha yüksek; tedavi edilmesi gereken ROP (%10 vs. %15, p <0.001), postmenstrüel 36 haftada oksijen bağımlı kronik akciğer hastalığı (%25 vs. %30, p <0.001) daha düşük bulundu.⁴⁸

İsveç'te gebelik yaşları daha küçük (22-25 hafta) olan bebekler (n: 325) üzerinde yapılan bir çalışmada 2005-2009 yıllarında uygulanan yüksek SpO₂ (%87-93), 2011-2015 yıllarında uygulanan düşük SpO₂ (%85-90) grupları karşılaştırıldığında yüksek SpO₂ grubunda, düşük SpO₂ grubuna göre tedavi gereken ROP (%28 vs. %14, p <0.05) ve sepsis (%61 vs. %41, p <0.01) daha sık, ağır kronik akciğer hastalığı (%34 vs. %55, p <0.01) daha düşük bulundu. Tedavi gereken ROP gelişenlerde cerrahi girişim gereken nekrotizan enterokolit (aOR 11.6, p <0.01) ve ağır kronik akciğer hastalığı (aOR 3.4, p <0.05) daha sıkı.⁴⁹

Bu çalışmaların sonuçlarına dayanılarak 2018'de 'European Association of Perinatal Medicine' gebelik yaşları 28 haftanın altında olan bebekler için doğumdan postkonsepsiyonel 36. haftaya kadar hedef SpO₂'nin %90-94, 'pulse' oksimetre alarm ayarlarının %89-95;⁵⁰ 'American Academy of Pediatrics' hedef SpO₂'nin %90-95 olmasını önerdi.⁵¹ 2019'da 'European Association of Perinatal Medicine' hedef SpO₂'nin %91-95, 'pulse' oksimetre alarm ayarlarının %90-96 olması şeklinde biraz artırdı.⁵²

Bununla birlikte yakın zamanda yayınlanan Teksas'da yapılan bir çalışmada (n: 7494, <29 hafta veya ≤1000 gr) öneriler doğrultusunda yapılan hedef SpO₂ değişikliğinin mortalitede azalmaya veya ağır ROP'da artışa neden olmasının bildirilmesi konu ile ilgili yeni çalışmaların gerekli olduğunu düşündürmektedir.⁵³ Ayrıca gebelik yaşları 28 haftadan büyük bebekler için herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

Deneyimli neonatoloji hekimlerinin hazırladıkları bir editöryel yazıda "Morbidite ve mortalite ile ilişkili satürasyon değerleri, emniyetli değerler oldukları anlamına gelmez; bebekler için ideal satürasyon değerleri gebelik yaşları ile değişebilir" şeklinde bir uyarı yapılmıştır.⁵⁴

SpO₂ için hedef belirleme çalışmalarının etik kurallara tam olarak uyulmadan yapıldığını konusunda suçlamalar vardır. Örneğin SUPPORT çalışmasında ailelere imzalatılan onam formlarında çalışma boyunca bebeklere standart bakım verileceği belirtilmesine rağmen iyi kalibre edilmemiş 'pulse' oksimetrelerle dar aralıklı düşük ve yüksek satürasyon hedeflerine ulaşılmaya çalışılması standart bakımı etkilemiştir şeklinde yorumlar bulunmaktadır.⁵⁵ Nitekim SpO₂ ölçümlerindeki yetersizliğin yol açtığı mortalitede artış BOOST-II çalışmalarının durdurulmasına neden olmuştur. BOOST-II çalışmasındaki bebekler, COT çalışmasındakilere göre %85'in altında daha fazla, %95'in üzerinde daha az kaldıkları belirlenmiştir.⁵⁶

Esasında en iyi 'pulse' oksimetre aletlerinin bile kesin güvenilir oldukları söylenemez.⁵⁷ SpO₂ değerlerini belirli bir hedefde tutmak zordur. Bu da aralıklı (intermitan) hipoksemi riskini artırmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada özellikle düşük hedefler için günde 100'den fazla ayarlama yapılması gerektiğini ortaya konması elle sık sık ayarlama yapılması pratik olarak yararlı olamayacağını düşündürmektedir.⁵⁸ Bugüne kadar SpO₂ yerine arteriyel kateterlerin kullanılmasının ROP riskini azalttığını gösteren kontrollü bir çalışma yapılmamıştır.

Nabız-oksimetrelerle hiperoksi saptanması da güçtür. SpO₂ değerlerinin %92'nin üzerinde olmasının sıklıkla hiperoksi ile birlikte olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ SpO₂ ile izlenen bebeklerde hiperokside geçen süre daha fazladır. Bunun nedeni SpO₂'deki küçük artışın PaO₂'de büyük artışa neden olmasıdır.⁶⁰ Bu konuda yapılan

çok-merkezli bir çalışmada yaşamın ilk dört gününde gebelik yaşları 28 haftanın altında bebeklerin %16'sının hedef değerinin altında, %36'sının hedef değerinin üstünde oksijen aldıklarını göstermiştir.⁶¹

Bebeklerin hiperoksemiden daha az etkilenmesi için mekanik ventilasyon uygulamalarında otomatik oksijen regülatörleri devreye sokulmuş; bunların hipokseminin olmasa bile, hiperokseminin azaltılmasında yararlı olduğu bildirilmiştir.⁶²

SpO₂ düzeylerinde yalnız yüksek değerlerin değil, dalgalanmaların da ROP riskini artırdığı gösterilmiştir.⁶³

Yalancı alarmlar

Yenidoğan ünitelerindeki sürekli duyulan alarmların %90'ına yakını yalancı alarmdır. Bunlar arasında en önemlisi nabız-oksimetre alarmlarıdır. Hannover'da üç monitör üzerinde yapılan bir çalışmada üst alarm sınırı %95 olarak belirlendiğinde hiperoksemi tanısında duyarlılık %93-95, özgünlük %26-45, yalancı alarm %55-74 olarak bulunmuştur.⁶⁴ Sürekli yalancı alarmların sonucu personelin cevap vermemesi ve alarm sesinin kapatılmasıdır.⁶⁵ Hemşirelerin üst sınırlara ve alarm ayarlamalarına daha az özen gösterdikleri de gösterilmiştir.⁶⁶ Bu konuda yeterli eğitimle ağır ROP vakalarının sayısının azaltılması mümkün olacağı kanıtlanmıştır.⁶⁷

ROP patonezinde hiperoksemi çok önemli olmakla birlikte, ROP geliştikten sonra oksijen tedavisi ROP'un ilerlemesini önlemektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada ROP gelişmeden önce ve sonra aynı SpO₂ uygulaması ile ROP geliştikten sonra hedef saturasyonun \geq %97 olduğu uygulama karşılaştırıldığında, yüksek hedef grubundakilerde ROP'un ağırlaşmasının (evre 2'den 3'e ilerleme) daha az (%23.3 vs. %44.2, p = 0.001), ancak nekrotizan enterokolit oranının daha yüksek (%7.8 vs. %1.6, p = 0.05) olduğu görülmüştür.⁶⁸

Resüsitasyonda oksijen

Anatomik ve fizyolojik özellikleri nedeniyle prematürelerin resüsitasyonunda daha yüksek FiO₂ kullanılması gerekir.⁵² Resüsitasyona başlanırken gebelik yaşları 28 haftanın altında olan bebeklerde %30, 28-31 haftalık bebeklerde %21-30, daha büyük bebeklerde %21 oksijen (oda havası) kullanılması önerilir.⁶⁹

Burada unutulmaması gereken en önemli konu, bebeğin doğar doğmaz normal SpO₂ değerlerinin görülmeyeceğidir. Normalde SpO₂ değerleri ikinci dakikada %55-75, üçüncü dakikada %65-80, dördüncü dakikada %70-85, beşinci dakikada %80-90, onuncu dakikada %85-95'dir.⁵² Ancak ne kadar dikkat edilirse edilsin hedef SpO₂ değerlerinden sapmalar olur. Gebelik yaşları 32 haftanın altında olan bebeklerin resüsitasyonları konusunda yapılan bir çalışmada doğumdan sonra 3-10 dakika içinde %28'inde hedef altı, %37'sinde hedef üstü olmak üzere %65'inde hedef dışı değerler saptanmıştır.⁷⁰

Küçük prematürelerin resüsitasyonunda kullanılacak ideal FiO₂'nin ne olması gerektiği konusunda yeni çalışmalar gereklidir. Yüksek veya düşük FiO₂ kullanılarak yapılan 10 randomize çalışmanın (n: 5697) meta-analizinde, düşük FiO₂ kullanılmasının mortalite, nörolojik gelişme ve ROP dahil morbidite üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Resüsitasyonda ideal FiO₂ bilinmiyorsa da gebelik yaşları 32 hafta ve altında olan bebeklerin çoğunda oksijen verilmesi gerekmektedir.⁷¹

Yenidoğan bebeklerde olduğu gibi erişkinlerde de oksijen dikkatli kullanılmalıdır. Bu konuda 25 randomize çalışmanın (n: 16.037) meta-analizinde sepsis, inme, travma, miyokard enfaktüsü, kardiyak arrest, cerrahi acil durumlarda liberal oksijen (%94-99) kullanılanlarda mortalitenin daha yüksek olduğu (RR hastanede 1.21, otuzuncu günde 1.14) görülmüş, SpO₂ %94-96 üzerinde ise oksijen verilmemesi gerektiği belirtilmiştir.⁷² Kronik akciğer yetmezliği dışında erişkinlerde SpO₂'nin %94-98 (British Thoracic Society Önerisi) yerine %92-96'da (Thoracic Society of Australia and New Zealand) tutulması önerilmektedir.⁷³

Koroidopati

Patogeneizde yalnız retina damarları değil, koroid damarlar da önemlidir. Öncelikle hatırlanması gereken koroid damarların hiperoksemiye verdikleri yanıtın retina damarlarından farklı olmasıdır. Retinal damarlarda otonom sinir sisteminin etkisi yoktur. Otoregülasyon metabolik veya hümorale mekanizmalarla gerçekleşir. Hipoksi retina damarlarında konstrüksiyon yaparken, koroid damarlarında yapmaz; yüksek oksijen retinaya ulaşmaya

devam eder. Sağlıklı erişkinlere %100 oksijen verilince retinada oksijen saturasyonu arterlerde orta derecede, venlerde belirgin derecede artar; arter-ven farkı azalır; arteriyollerin ve venlerin çapları azalır. Burada oksijenin kaynağı koroid damarlardır.⁷⁴ Prematüre bebeklerde de benzer bir durum söz konusu olabilir.

ROP'da koroid damarlar da etkilenir. ROP'da "prematüre koroidopatisi" denilen bu durumda yaşamın ileri yıllarında spontan regresyon gösteren ROP hastalarında bile koroid kalınlığında incelmeye olduğu görülür.^{75,76}

Beslenme

Mama ile beslenen bebeklerle karşılaştırıldığında anne sütü ile beslenenlerde ROP (%5.8 v.s %3.5, RR 0.14, p: 0.004) ve şiddetli ROP (%12.3 v.s %1.3, RR 0.19, p= 0.009) daha düşüktür.⁷⁷ Bu anne sütünün IGF gibi faktörlerden zengin olmasına ve/veya içerdiği kök hücelere bağlı olabilir.

Erken ve yeterli beslenme de ROP sıklığı ve şiddetinin azaltılmasında önemlidir. Büyüme geriliği olanlarda ROP riski yüksektir. Yaşamın altıncı haftasında doğum ağırlığı en az %50 artmayanlarda ROP riski üç kat fazladır.⁷⁸ Doğumdan sonra altıncı haftada beklenen ağırlıktan her 60 gr azalma ROP riskini %20 artırır.⁷⁹ 'Agresif' ('fizyolojik') parenteral beslenme şiddetli ROP'da olmasa da genel olarak ROP sıklığını azaltır.⁸⁰ Küçük prematürelere doğumdan hemen sonra başlanarak, postkonsepsiyonel yaş 33 hafta olana kadar yeterli protein verilmesi (4 gr/kg/gün), serum IGF-1 düzeylerinin artmasını sağlar.⁸¹

Yukarıda belirtildiği gibi doğumdan hemen sonra serum IGF-1 düzeylerinin artması normal retinal damar gelişmesini sağlayıp ROP'u önleyebilir.¹⁴ Küçük (<1500 gr) prematürelere ağırlık artışı az olanlarda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşüktür; büyüme hızı arttıkça IGF-1 ve IGFBP-3 artar.⁸² Gebelik yaşları 27-31 hafta olan bebeklerde yapılan bir çalışmada doğumdan sonra ikinci haftanın başından itibaren dört hafta veya taburcu olana kadar ağırlık artışı az olanlarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük, IGFBP-2 yüksektir.⁸³ Malnütrisyonlu çocuklarda da IGF-1, IGF-II, serbest IGF-1, serbest IGF-II düşük, IGFBP-1 ve IGFBP-2 yüksek, IGFBP-3 yüksektir.^{84,85} Bu nedenle prematüre bebeklerde serum IGF-

1 düzeyleri, gelişebilecek ROP'un habercisi olabilir. IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri izlenerek invazif girişim gerektiren hastalar en az beş hafta, evre 3 ROP geliştirecek hastalar en az üç hafta önceden tahmin edilebilir.^{86,87}

Plasental yetmezlik nedeniyle intrauterin iyi beslenemeyen fetusta IGFBP-1 artmasının, IGF-1'in biyoyararlanımını azaltarak fetal büyümeyi yavaşlattığı düşünülür.⁸⁸ Yaşamın beşinci gününde serum IGF düzeyleri AGA ve SGA bebeklerde aynı düzeyde,⁸⁹ ancak daha önce yapılan bir çalışmada serum IGF ve IGFBP-3 düzeyleri yaşamın ilk beş gününde SGA (small-for-gestational age; gebelik yaşına göre küçük) bebeklerde, AGA (appropriate-for-gestational age; gebelik yaşına uygun) bebeklerden daha düşük bulunmuştur.⁹⁰ Bu farklılığın muhtemel nedeni intrauterin büyüme geriliği (IUGR) olan bebeklerde serum IGF-1 düzeyinin fetusta ve yaşamın ilk gününde daha düşük olması, ancak yaşamın dördüncü gününde AGA bebeklerle aynı bulunmasıdır.⁹¹ SGA doğan bebeklerde serum IGF-1 düzeylerinin doğumda düşük, yaşamın altıncı ayından sonra AGA doğan bebeklerden yüksek bulunması bu bebeklerde belki de epigenetik düzenlemelerle nispi IGF-1 direnci gelişmesine bağlı olabilir.⁹²

Bu bulgulara dayanılarak SGA'nın ROP için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Yayınlarda gebelik yaşı 26-31 hafta SGA bebeklerde ROP sıklığı ve şiddetinin daha fazla olduğu,⁹³ gebelik yaşı 32 hafta ve altında veya ≤1500 gr ve altında olan bebeklerde SGA'nın risk faktörü olduğu,⁹⁴ buna karşılık başka bir çalışmada gebelik yaşı 24-31 hafta SGA bebeklerde ROP sıklığında artma olmadığı,⁹⁵ başka birinde de gebelik yaşı 26 haftanın altında olan bebeklerde SGA'nın risk faktörü olmadığı, 26 hafta ve üzerindeki bebeklerde risk faktörü olduğu,⁹⁶ çok düşük doğum ağırlıklı SGA bebeklerde daha sık şiddetli ROP görüldüğü bildirilmiştir.⁹⁷ Bulguların karmaşık görülmesinin nedeni SGA'ya yol açan hastalıkların çok heterojen olmasına bağlanabilir.

ω-3 PUF (*poliansatüre yağ asitleri*) antiinflamatuvar özellik gösterir. Bir ω-3 PUF olan DHA (dokosaheksaenoik asit) vücutta en çok retinada bulunur; prematürelere deposu az, serum düzeyi düşüktür. Batı-beslenme düzeni ile beslenen annelerin ω-3 PUFA düzeyleri düşüktür.⁹⁸

Bu nedenle ROP profilaksisi ve tedavisinde w-3 PUFA kullanılabileceği düşünülmüş, farelerde w-3 PUFA'nın anti-VEGF kadar etkili olduğu gösterilmiştir.⁹⁹ Küçük prematürelere enteral DHA'nın şiddetli ROP sıklığını azalttığını bildirilmiştir.^{100,101} Parenteral beslenmede w-3 PUFA'dan zengin balık yağı içeren lipid emülsiyonlarının şiddetli ROP'ın önlenmesinde yararlı olduğu^{102,103} veya olmadığını¹⁰⁴ bildiren küçük çalışmalar vardır. w-6 PUFA ise proenflamatuar özellik gösterir. ROP'da bir w-6 PUFA olan araşidonik asit düzeyi düşük bulunmuşsa da klinik yararlığı bilinmemektedir.¹⁰⁵

Preeklampsisi

Preeklampsinin patogenezinde annede artan anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörlerin fetal retina damarları üzerinde etkili olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar alınmıştır.¹⁰⁶ Preeklampsinin ROP'a karşı koruyucu olduğu,^{107,108} ROP ile ilişkili olabileceği şeklinde çalışmalar olduğu gibi,¹⁰⁹ hiçbir etkisinin bulunmadığı çalışmalar da vardır.¹¹⁰ Sıçan preeklampsisi modelinde yavrularda ROP daha az sıklıkta bulunmasının IGF-1 ve eritropoietin yüksekliği (VEGF yüksekliği değil) ile ilişkisi olabileceği ileri sürülmüştür.¹¹¹ İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde artan eritropoietin retina dahil bütün organlarda vaskülarizasyonu desteklediği; nöroprotektif olduğu bilinmektedir.^{112,113}

ABD'de 290 binden fazla bebek üzerinde yapılan bir değerlendirmede preeklampsitik annelerin bebeklerinde ROP, şiddetli ROP, ölüm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinin yüksek olduğu (aOR sırasıyla 2.46, 5.21, 1.66 ve 7.75); bu bebeklerden çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ROP, şiddetli ROP ve ölüm riskinin düşük olduğu (aOR sırasıyla 0.79, 0.62 ve 0.19) olduğu bulunmuştur. Kısaca preeklampsitik annelerin bütün bebekleri alındığında ROP riski fazla, ancak çok düşük doğum ağırlıklı doğanlarda ROP riski daha azdır.¹¹⁴

Perinatal enflamasyon

Korioamnionitli anne bebeklerinde ve neonatal artmış sitokin cevap sendromunda ROP riski artar.¹¹⁵ ROP gelişen bebeklerde (bakılan) 27 sitokin düzeyleri yüksek bulunmuştur.¹¹⁶ C-reaktif protein (CRP) gibi enfeksiyon

göstericileri yüksek olan bebeklerde ROP sıklığı ve şiddeti daha fazladır.¹¹⁷ Gebelik yaşları 28 haftanın altında olan bebeklerde (n: 1205) yaşamın 14-28. günlerinde enflamasyon proteinlerinin (CRP, IL-6, TNF gibi) artışının ROP riskini artırdığı, 21-28. günlerinde anjiyojenik ve/veya nörotropik proteinlerin (IGF-1, anjiyopietin, nörotropinler gibi) artışının ise ROP riskini azalttığı gösterilmiştir.¹¹⁸ Bu gözlemlere dayanılarak perinatal enfeksiyonların ROP patogenezinde tetikleyici olduklarını söylenebilir.

Diğer risk faktörleri

ROP patogenezinde etkili olabilecek yukarıda belirtilenlerin dışında birçok faktör vardır.¹¹⁹ Hipergliseminin retinada VEGF yapımını artırdığı bilinmesine rağmen, hipergliseminin ROP patogenezindeki etkisi konusunda farklı sonuçlar alındığı bildirilmiştir.^{120,121} Hiperkapni ise bir risk faktörü olarak bulunmuştur.¹²² Daha sonra ROP geliştiren bebeklerde doğduklarında çekirdekli kırmızı küreler fazla olmasının fetal nedenleri düşündürebileceği,¹²³ VEGF gibi anjiyojenik faktörler taşıyan trombositlerin sayıca azalmasının riski artırdığı bildirilmiştir.¹¹⁹

Anemi bir risk faktörü iken, artmış eritropoietinin riski artırmadığı belirlenmiştir.¹²⁴ Buna karşın kan transfüzyonları ROP riskini artırabileceği bildirilmiştir.¹²¹ Bunun muhtemel nedeni aynı SpO₂ düzeyinde transfüzyon yapılanlarda kanın oksijen içeriğinin önemli ölçüde artmasıdır.⁵⁶ Özellikle prematüre doğan bebeklerde üç veya daha fazla kan transfüzyonu yapıldığında ROP, nekrotizan enterokolit ve kronik akciğer hastalığı riski artmaktadır. Demir yüklenmesi ile artan serbest oksijen radikallerinin bu hastalıkların patogenezi ile ilişkisi olabileceği ileri sürülmüştür.¹²⁵ Yenidoğan kanındaki hemoglobin F düzeyi ile ROP sıklığı ters orantılı bulunması da hemoglobin F'nin koruyucu olabileceğini düşündürmüştür.¹²⁶

Çevresel aydınlanma ile ROP arasında bir ilişki de söz konusu olabilir. Retinadaki rod hücreleri vücutta en çok oksijen ve enerji gereksinimi olan hücrelerdir. Ancak rodler ışıkta daha az enerji kullanırken, tam karanlıkta enerji gereksinimleri daha fazladır. Bu bilgilere dayanılarak ROP'un erken döneminde ışığın azaltılması (hafif karanlık), geç döneminde hafif ışıklı ortamın yararlı olabileceği düşünülmüşse de çevresel ışık ile ROP sıklığı ve şiddeti

arasında ilişki bulunmamıştır.¹²⁷

Pratik uygulamalar için sürekli karanlık - sürekli aydınlık konusunda yeterli kanıt yoktur.¹²⁸

Gün ışığının fetusun retina damarlarının gelişmesini etkileyebileceği düşünülmüştür. ABD’de şiddetli ROP gelişen bebeklerin konsepsiyonun en sık kış aylarında olduğu bulunmuş, siyah derililerde şiddetli ROP’un daha seyrek görüldüğünden deri renginin önemi olmadığı ileri sürülmüştür.¹²⁹ Bu gözlem muhtemelen sirkadyen ritimde önemli olan retinadaki melanopsin pigmenti ile ilişkilidir. Farelerde gebeliğin karanlıkta geçmesi yavruların gözünde vasküler hyoid damarların regresyonun gecikmeye ve vitröz VEGF artmasına neden olmaktadır.¹³⁰

Genetik yatkınlık

Aynı klinik özellikleri olan prematüre bebeklerin bazılarında ROP ilerlerken, bazılarında ROP’un gerilemesinin nedeni bilinmemektedir. Yüksek riskli bazı bebeklerde ROP gelişmezken, düşük riskli bazı bebeklerde ağır ROP gelişmektedir.¹³¹ Doğum ağırlıkları 500 gr’ın altında olan ROP gelişen ve gelişmeyen bebeklerde riskler farklı değildir.¹³²

ROP patogenezinde genetik yatkınlığın olduğunu düşündüren pek çok bulgu vardır. Trisomi 21’de ROP (OR 0.6) ve şiddetli ROP riski (OR 0.4) düşüktür.¹³³ İkiz bebekler üzerinde yapılan bir çalışmada ROP patogenezinde %70 oranında genetik yatkınlık olduğu gösterilmiştir.¹³⁴

Erkeklerde ve Asyalılarda daha ağır, siyah derililerde daha hafif gelişmektedir.¹³⁵ İkiz bebeklerde yapılan çalışmalarda BPD ve ROP ilişkisi olduğu bildirilmiş,¹³⁶ benzer anjiyojenik modülatörlerin patogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür.¹³⁷ Ürdün’de ROP gelişen bebeklerin anne-baba akrabalığı daha yüksek (ROP gelişenlerde %19.2, gelişmeyenlerde %1.9) bulunmuştur.¹³⁸ Bununla birlikte ROP patogenezinde sorumlu olabilecek gen (VEGF, IGF, sitokinler gibi) henüz gösterilememiştir.¹³¹

TARAMA

Kriterler

Erken tanı konduğunda tam veya kısmen tedavi edilebilen ya da ilerlemesi önlenemeyen bir hastalık olduğundan küçük prematüre bebekler ROP’un ilk bulguları açısından taranması

gerekir

Amerikan Pediatri Akademisi vücut ağırlığı 1500 gr’ın veya gebelik yaşı 30 hafta ve altındaki bebeklerin hepsinin, ayrıca riskli vücut ağırlığı 1500-2000 gr veya gebelik yaşı 30 haftanın üzerindeki “riskli” (örn. uzun süre oksijen tedavisi almış) bebeklerin taranmasını önermektedir.

İlk tarama zamanında doğum yaşı değil, postmenstrüel yaş önemlidir. Hastalık çoğunda postmenstrüel 31-33. haftalarda başladığından ve en ağır zedelenme 35-38. haftalarda olduğundan, gebelik yaşları 28 haftanın altında olan bebeklerde taramaya postmenstrüel 31. hafta (gebelik yaşı 25 hafta olanlarda postnatal 6. hafta, 26 hafta olanlarda postnatal 5. hafta, 27 hafta olanlarda postnatal 4. hafta), 28-32 hafta olanlarda postnatal 4. hafta tamamlandığında taramaya başlanır.¹³⁹

Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği’nin uzlaşılı rehberindeki öneriler de benzerdir. Gebelik yaşları 32 hafta ve altındaki veya doğum ağırlığı 1500 gr ve altındaki bütün bebeklerin ve kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanan daha büyük bebeklerle riskli bebeklerin taranması; taramalara gebelik yaşları 27 haftanın altında olanlara postmenstrüel 30-31. hafta (gebelik yaşları 25 haftanın altında olanlara postnatal altıncı hafta) tamamlandığında, gebelik yaşları 27 hafta ve üzerinde olanlarda postnatal dördüncü hafta tamamlandığında taramaya başlanır.¹⁴⁰

İngiltere’de gebelik yaşları 27 haftanın altındaki bebeklerin postmenstrüel 30-31. hafta, 27-32 hafta olanların postnatal 4-5 hafta, 32 haftanın üzerinde, ancak doğum ağırlığı 1501 gr’ın altında olanların postnatal 4-5 hafta tamamlandığında taranması önerilir.¹⁴¹ İngiltere’de gebelik yaşları 32 hafta ve altındaki veya doğum ağırlığı 1501 gr’ın altındaki bebeklerin taranması önerilirken, Kanada’da gebelik yaşları 31 haftanın veya doğum ağırlığı 1250 gr ve altındaki bebeklerin,¹⁴² İsveç’te gebelik yaşları 31 hafta ve altındaki bebeklerin İngiltere’de gebelik yaşları 32 hafta ve altındaki veya doğum ağırlığı 1501 gr’ın altındaki bebeklerin taranması önerilmektedir.¹⁴³

Esasında tüm dünyada uygulanacak kriterler oldukları söylenemez. Gelişmiş ülkelerde bile muayenenin zor ve kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle tarama sayısının çok fazla

olduğunu ileri sürenler vardır. Çünkü muayene edilen bebeklerin %10-40'ında ROP gelişmekte, çok daha azında tedavi gerekmektedir.²²

İngiltere'de 'National Neonatal Research Database' (2013-2014) kullanılarak yapılan hesaplamalara göre taranması gereken bebek sayısındaki azalma kriterler 32 hafta altı veya 1251 gr'ın altında olduğunda %11.1, 31 hafta altı veya 1501 gr'ın altında olduğunda %12.6, 32 hafta altı olduğunda %14.7, 31 hafta altı veya 1251 gr'ın altında olduğunda %28.9, 31 hafta altı olduğunda %35.5'dir. Ancak kriterler 31 hafta altı veya 1251 gr'ın altında olduğunda tedavi edilmesi gereken sekiz bebeğe tanı konamamaktadır. Bu da kriterleri değiştirmenin ne kadar tehlikeli olabileceğini göstermektedir.¹⁴⁴

Gelişmekte olan ülkelerde kontrolsüz oksijen kullanımı, yetersiz beslenme ve sepsis gibi nedenlerle ROP daha büyük bebeklerde görülür. Bu nedenle tarama kriterlerinin farklı olması gerekir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada ROP tanısı konan bebekler arasında ABD veya İngiltere kriterlerine uymayanların oranı %13.3'dür.¹⁴⁵ ROP tanısı konan bebeklerin doğum ağırlıkları ABD kriterlerinden %57.6 daha fazladır.¹⁴⁶ Atlanacak ROP vakaları ABD kriterleri uygulandığında %17.7, İngiltere kriterleri uygulandığında %22.6'dır.¹⁴⁷ Bu nedenlerle Hindistan'da doğum ağırlığı 1750 gr ve altında ve/veya gebelik yaşı 34 hafta ve altında olan ya da risk faktörü olan 1750-2000 gr veya 34-36 hafta olan bebeklerin taranması önerilmektedir.¹⁴⁸

İran'da tarama kriterleri doğum ağırlığı 2000 gr ve altında veya gebelik yaşı 32 hafta ve altında olan bebekleri kapsadığından, ABD önerileri kullanıldığında ROP'ların %25.4'ü, tedavi gerekenlerin %8.4'ü atlanacaktır.¹⁴⁹

Türkiye'de uygulanan ROP taraması kriterlerinin dışındaki bebeklerin sıklığı az değildir. Türk Neonatoloji Derneği verilerine göre doğum ağırlıkları 1500 gr'ın üzerindeki bebeklerde ROP sıklığı %15.2, evre 3 ve üstündeki ROP sıklığı %1.0 olup gebelik yaşları 32 haftanın üzerindeki bebeklerde bu oranlar sırasıyla %13.3 ve %0.4'dür.⁶

Türkiye'de Adana'da bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada (n: 268) atlanacak ROP sayısı Türkiye kriterleri (≤ 1500 gr veya ≤ 32 hafta) kullanıldığında bir evre 1, İngiltere kriterleri

(≤ 1500 gr veya ≤ 31 hafta) kullanıldığında iki evre 1, ABD kriterleri (≤ 1500 gr veya ≤ 30 hafta) kullanıldığında iki evre 1, iki evre 2 hastasıdır.¹⁵⁰ Türkiye'de tarama kriterlerinin değiştirilmesi konusunda küçük çalışmalar yapılmıştır. Tarama kriterleri olarak Doğu Karadeniz bölgesinde (n: 1241) 33 hafta ve altı veya doğum ağırlığı 1770 gr ve altı,¹⁵¹ Bursa'da (n: 1720) 33 hafta ve altı veya doğum ağırlığı 2100 gr ve altı,¹⁵² İstanbul'da (n: 543) gebelik yaşı 35 haftanın altı olarak önerilmiştir.¹⁵³ Ancak çok az sayıda bebek üzerinde yapılan bu çalışmalara dayanılarak tarama kriterlerinde değişik yapılması önerilemez.

Zamanında doğan bebekler tarandığında ROP-benzeri retinopati görülmektedir. Bangalore'da (Hindistan) yapılan bir çalışmada zamanında doğan 1021 bebek yaşamın ilk 72 saatinde Retcam ile taranmış, dokuz bebekte (%0.9) evre 2 ROP'ta vasküler ve avasküler retina sınırında görülen ve genellikle astrosit prekürsör hücrelerden oluşan görülen 'kabarık çizgi'nin (ridge) sekiz haftada kendiliğinden düzeldiği görülmüştür.¹⁵⁴ Tamil Nadu'da (Hindistan) yapılan başka bir çalışmada 2000-2013 yılları arasında gebelik yaşları 37-40 hafta arasında değişen yaşları 3.5 ± 8.8 yıl (1 ay-16 yıl) olan 23 hastada ROP-benzeri retinopati (aktif veya sekel) tanısı konmuş; IUGR, çoğul gebelik ve oksijen tedavisi gibi risk faktörü olan zamanında doğan bebeklerin taranması önerilmiştir.¹⁵⁵

Yalnız gebelik yaşı ve doğum ağırlığına dayanan tarama kriterleri taranacak bebek sayısını artırdığından ROP gelişmesi olasılığı yüksek bebekleri daha iyi yakalayabilmek için bazı algoritmalar kullanılmaktadır.¹⁵⁶ Örneğin CHOP (Children's Hospital of Philadelphia) çalışmasında gebelik yaşı ve doğum ağırlığının yanı sıra günlük ağırlık artış hızı (gr/gün) kullanılarak yapılan bir cetvel geliştirilmiş;¹⁵⁷ bu çalışmanın sonuçları İtalya'da yapılan başka bir çalışma ile de desteklenmiştir.¹⁵⁸

Gelişmekte olan ülkelerde kadınların çoğu bebeklerinin gebelik yaşlarını bilmediklerinden, ancak doğum ağırlıklarını çok iyi hatırladıklarından sadece buna dayanan öneride bulunulabilir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada bebeğin doğum ağırlığını yeniden kazanması 10 günden az ise ROP riski düşük, 21 günden fazla ise yüksek bulunmuştur.¹⁵⁹

İzlem sıklığı

İzlem sıklığına bebeği izleyen göz hekimi karar vermelidir. Muayene aralıkları hastalığın şiddetine göre 1-2 hafta olabilir. İzlemlere retina vaskülarizasyonu tamamlanana kadar, genellikle postmenstrüel 36 hafta olana kadar devam edilmelidir. ABD’de yapılan bir çalışmada gebelik yaşları 27 hafta ve üzerinde veya doğum ağırlığı 750 gr ve üzerinde olan bebeklerde postmenstrüel 37. haftada yapılan muayenede ROP görülmemişse, daha sonra da gelişmediği gösterilmiştir.¹⁶⁰

Muayene aralıklarına karar verilirken rehberleri çok güvenilir olmayabileceği unutulmamalıdır. Örneğin gebelik yaşı 26 hafta, doğum ağırlığı 700 gr olan bebeğin postkonsepsiyonel 32. haftasında muayenesinde “posterior zon (zone) II’de immatür vaskülarizasyon” tanısı konduğunda ABD rehberlerine göre kontrole gelme zamanı 1-2 hafta sonradır. Hekim buna dayanarak bebeği iki hafta sonra kontrole çağırırsa ne olur? Esasında muayenesinde iyi değerlendirilemeyen bebeğin hastalığı “posterior zon II” (immatür vaskülarizasyon) değil, “zon I evre 1 veya 2” ise bir hafta veya daha kısa içinde yeniden muayene edilmesi gerekmektedir.¹³⁹ CRYO-ROP Çalışması’na göre doğum ağırlığı 750 gr’ın altındaki bebeklerde “eşik” hastalık görülmesi olasılığı %15.5’dir.¹⁶¹ Aynı çalışmaya göre hastalığın “eşik öncesi”nden, “eşik” hastalığa geçiş süresi kötü prognozlu hastalarda ortalama 8.7 ± 0.9 gündür.¹⁶² Bu durumda tedavide önemli ölçüde gecikme olacaktır.¹⁶³

Sonuç bebeğin ağır görme kaybı olduğundan muayenelerin çok dikkatli yapılması ve hastaların mümkün olduğu kadar sık kontrole çağırılması uygun olacaktır.

Muayene

Retina muayenesi için midriyatikler kullanılır. Midriyatikler parasempatik blokörler (örn. tropikamid, siklopentolat) veya sempatik uyarıcılardır (örn. fenilefrin). Sıklıkla %2.5 fenilefrin ve %0.5 siklopentolat içeren göz damlaları kullanılır. Muayeneden bir saat önce, beş dakika ara ile 2-3 kez bir damla damlatılır. Pupillerin iyi dilate olmadığı durumlarda tekrarlanabilir; ancak yan etkileri artar. Ayrıca ağır ROP’ta pupillerin iyi dilate olmayabilecekleri unutulmamalıdır. Hastanemizde beş dakika ara ile %2.5 fenilefrin ve %0.5 siklopentolat kullanılmakta, %1 siklopentolat (Sikloplejin)

bulduğundan 1:1 distile su ile sulandırılmakta, 15 dakika ara ile bu uygulama iki kez daha tekrarlanmaktadır.

Küçük prematüre bebeklerde midriyatiklerin yan etkileri (taşikardi, aritmi, kusma, gastrik distansiyon,¹⁶⁴ mide salgılarında azalma, geçici paralitik ileus, apne, kalp yetmezliği, hipotansiyon, seyrek olarak ölüm) sıklıktır. Bunun nedeni göz kapaklarının ince, göz yaşlarının az, nazolakrimal kanal tıkanıklığı daha fazla olması nedeniyle prematürelde absorpsiyonun erişkinlerden fazla olmasıdır. Pratik uygulamada bir damla damlatılması, fazlasının hemen silinmesi, nazolakrimal kanal geçişin önlenmesi için 2-3 dakika punktal bası (oklüzyon) yeterli olur.

Muayene için göz kapağı spekülümü (blefarostat) takılması çok ağrılı olduğunda bebeğin vital bulgularını kötüleştirebilir. Yerel analjezik olarak muayeneden 3-5 sn önce %0.5 proparakain veya %0.4 oksiprokain damlatılır; etkisi 15-20 dakika sürer.¹⁶⁵ Bebek kusabileceğinden muayeneden önce beslenmemelidir. Sakinleştirici ve analjezik olarak muayeneden iki dakika önce emzik verilebilir; 1 ml %33 sükröz solüsyonunun yararlı olmadığı gösterilmiştir.¹⁶⁶ Yarım (üst ekstremiteler) ve gevşek kundak da bebeği sakinleştirir.¹⁶⁷

Muayenede tek kullanımlık steril blefarostat kullanılmalıdır. Bulunmadığında çok-kullanımlı aletler otoklovda steril edilmelidir. Bazı yerlerde %4 klorheksidin ile yıkandıktan sonra %70’lik isopropil alkolle silme şeklinde bir uygulama yapılıyorsa da adenovirüsler üzerinde etkili olmadıkları unutulmamalıdır.^{168,169}

Taramayı yapacak

İzlem sıklığı ve tedavi için ROP’un yeri, evresi ve şiddetinin belirlenmesi önemlidir. Bunun için de deneyim şarttır. Bu konuda yapılan bir çalışmada retina uzmanı ile retina asistanı arasında tanı uyumsuzluğu ROP’un bölgesi (zone) için %14, evresi (stage) için %72, ‘artı’ (plus) hastalık için %40 bulunmuştur.¹⁷⁰ Her yerde deneyimli göz hekimi bulunmadığından taramalarda İnternet yoluyla Tele-Tıp uygulaması yapılabilir.¹⁷¹ Akıllı telefonlarla alınan görüntüler gönderilebilir.¹⁷²

Esasında yalnız internet ortamında uzman merkeze göndermek için muayenenin kanıtı olarak da retina fotoğrafının çekilmesi yararlı

olur. Bu amaçla dijital fiberoptik geniş açılı (130°) fundus kamerası (örn. RetCam 3) kullanılır. Skleral bası (depresyon) yapılmadan kolaylıkla uzman olmayan kişiler tarafında alınan görüntüler tekrar değerlendirme, objektif döküm, asistan eğitimi, araştırma ve aile eğitiminde kullanılabilir. Ancak kalitesiz fotoğraf oranının %8-21 olduğu unutulmamalıdır.¹⁷³

Retina fotoğrafı kullanılarak tanı koymada uzmanlar arasında uyum iyidir.¹⁷⁴ Zon 1 tanısında %93, evre ≥3 tanısında %95, 'artı' hastalık tanısında %98, tip 1 ROP (agresif posterior ROP, eşik-öncesi ROP, Rush hastalığı) tanısında %97 uyum olduğu görülmüştür.¹⁷⁵

Retina uzmanları ile hekim olmayanlar arasında da uyum (evrede %75, yerde %82, 'artı' hastalıkta %79) iyidir.¹⁷⁶ Hekim olmayanların eşik-öncesi (preplus) tanısında duyarlılıkları (sensitivite) %94, özgünlükleri (spesifite) %81'dir.¹⁷⁷

ROP tanısında insan faktörünün ortadan kaldırılarak, "Derin Sinir Ağları" kullanılması yönünde çalışmalar (DeepROP) devam etmektedir.¹⁷⁸ Ancak henüz istenilen sonuçlara ulaşamamıştır; tanılamada ve evrelendirmede duyarlılık %84.9 ve %93.3, özgünlük %96.9 ve %73.6 kadardır.¹⁷⁹

TEDAVİ

'Artı' hastalık (arka retina damarlarında anormal dilatasyon ve kıvrımlaşma) varlığında ve tip 1 hastalıkta (zon I'de artı hastalık veya artı hastalık olmadan evre 3 ya da zon II'de artı hastalıkla birlikte evre 2 veya 3) mümkün olan en kısa zamanda (üç gün içinde) tedaviye başlanmalıdır.¹³⁹

Çoğunda kronik akciğer hastalığı ve diğer prematürel sorunları olduğundan hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri uygun olur. Genel anestezi tercih edilmelidir. Tedavide amaç retinada VEGF yapımının azaltılmasıdır. Ancak hastalığın erken döneminde (neovaskülarizasyon öncesi) VEGF verilmesi yararlı değildir.¹⁹

Rekombinan IGF-1 (rhIGF) 'growth hormon' duyarsızlığı sendromunda, tip 1 diyabette, ağır insülin dirençliliği gibi durumlarda kullanılmaktadır. rhIGF-1'in yarı ömrü kısa olduğundan onu bağlayarak yıkımını ve damar dışına çıkmasını önleyen rhIGFBP-3 ile birlikte (Mecasermin Rinfabate) prematürelere erken verilmesinin ROP, kronik akciğer hastalığı

ve ağır intraventriküler kanama üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür.^{14,180} Taze donmuş plazmada IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri yüksek olduğundan gebelik yaşı 29 haftanın altındaki bebeklerde iki veya daha fazla taze donmuş plazma verilmesinin ROP gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir.¹⁸¹

Eritropoetin endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve damarların büyümesini artırır, damar hücrelerini ve nöronları apoptozdan korur.¹⁸² Fare ROP modelinde eritropoetin tedavisinin erken dönemde ROP'u azalttığı, geç dönemde (veya eritropoetin doku düzeyleri yüksekken) vasküler proliferasyonu artırarak ROP'u ağırlaştırdığı gösterilmiştir.¹⁸³ İnsanda şiddetli ROP'da vitroz VEGF ve eritropoetin düzeyleri yüksektir;¹⁸⁴ yaşamın ilk haftasında eritropoetin tedavisi evre >3 ROP riskinde belirgin artmaya (RR 1.71) neden olmaktadır.¹⁸⁵

İnfantil hemanjiomların tedavisinde kullanılan propranolol'ün¹⁸⁶ erken dönem ROP'da kullanımı konusunda küçük çalışmalar yapılmış, ROP'un ağırlaşmasını önlediği, ancak yan etkilerinin çok sık (%20) olduğu ve santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin bilinmediğinden söz edilmiştir.^{187,188} Ayrıca etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur.¹⁸⁹ Yan etkilerini önlemek için farelerde %2 topikal propranolol kullanılması şeklinde bir çalışma yapılmıştır.¹⁹⁰

ROP'un geç döneminde VEGF düzeyini azaltmak için 1980'lerde kriyoterapi, 1990'larda lazer fotokoagulasyon ile VEGF yapan periferik avasküler retinanın ablasyonu, 2000'lerde VEGF'nin inaktivasyonu için anti-VEGF tedavisi geliştirilmiştir. En sık kullanılan yöntem lazer fotokoagulasyondur. VEGF yapımının azalması için periferik avasküler retinaya, kısmen anormal yeni damarlanma alanlarına uygulanır. "Artı" hastalığı tedavinin gerektiğini gösterir; ancak konuda uzmanlar arasında bile "artı" varlığı konusunda her zaman anlaşma sağlanamadığından gereksiz tedavi yapıldığı durumlar olmuştur. Ancak agresif posterior ROP'da en kısa zamanda, agresif olmayanlarda 48-72 saat içinde yapılmalıdır. Zamanında yapılırsa %90'dan fazladır. Lazer fotokoagulasyonun bir diğer yararı yaşam boyu retinada yırtılma riskini (prematürelere %14, diğerlerinde %1.5-3) ortadan kaldırmasıdır.²

Ancak lazer fotokoagulasyon uygulaması uzmanlık gerektirir; işlem 1-1.5 saat (lazer atış noktaları 100-3000) sürer; genel anestezi,

işlem sonrası analjezi gerekir. Yüzde beş gözden kaçma olasılığı vardır, yeniden uygulama gerekebilir. Zamanında ve yeterli uygulansa bile ilerleyebilir veya tekrarlayabilir. Bu uygulama ile VEGF yapan hücreler azaltılsa bile, vitreus içindeki yüksek düzeydeki VEGF etkili olmaya devam edeceği unutulmamalıdır. Başlıca komplikasyonları erken dönemde katarakt, ön segment ve vitreus kanamaları, irisin lens adezyonu, intraoküler basınç değişiklikleri; geç dönemde periferik ve binoküler görmenin bozulması, şaşılık, şiddetli miyopidir (erken tedavi yapılırsa bile önlenemez).²

İntravitreal anti-VEGF tedavide kullanılan bevasizumab (Avastin) tüm VEGF-A isoformlarına karşı etkili monoklonal antikordur. Ranibizumab (Lucentis) VEGF-A isoformlarına bevasizumab'dan daha fazla bağlanan antikor fragmenti, aflibersept (Eylea, Zaltrap) VEGF-A isoformlarına bevasizumab ve ranibizumab'dan daha fazla, ayrıca VEGF-B ve PlGF'ye bağlanan füzyon proteinidir.¹⁹¹

ROP tedavisinde anti-VEGF tedavisinin, lazer fotokoagülasyon kadar etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁹² Başlıca avantajları kolay uygulanabilmesi, hızlı cevap alınması (lazer fotokoagülasyonda bir hafta), tedavi sonrası ileri miyopinin daha az olmasıdır.¹⁹³

Bu konuda yapılan BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of ROP) çalışmasında hastaların çoğunda tek doz gerektiği; görmenin zon I'de daha iyi, zon II'de aynı olduğu; iki yıllık izlemde %82 tekrarlama olmadığı bildirilmiştir.¹⁹⁴ RAINBOW (Ranizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely with ROP) çalışması halen devam etmektedir.¹⁹¹

Bugüne kadar yapılan çalışmaların meta-analizinde toplam 383 bebek üzerinde altı çalışma yapıldığı; bunlardan beşinde (dördünde bevasizumab, birinde ranibizumab) ile lazer terapinin (monoterapi); birinde pegaptanib (bir VEGF isoformuna bağlanan aptamer) ve lazer terapi ile lazer/krioterapinin (kombine tedavi) karşılaştırıldığı görülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde bevasizumab/ranibizumab monoterapisinin tip 1 ROP'da çocuklukta kırma kusurunu azalttığı, fakat retina dekolmanını azaltmadığı; zon I ROP'da tekrarlama riskini azaltsa da zon II ROP'da artırdığı; lazerle birlikte uygulandığında pegaptanib'in ROP'da retina dekolmanını ve tekrarlamayı azalttığı

bildirilmiştir.¹⁹⁵

Uygulama kolaylığına rağmen anti-VEGF tedavisinin önemli dezavantajları vardır. Öncelikle en uygun doz bilinmemektedir. Pratikte intravitreal olarak erişkin dozunun yarısı kadar uygulansa da bu vitröz VEGF'nin 10.000 katı kadardır.¹⁹⁶ Ayrıca geç tekrarlama oranı yüksek; ilerleyici retinal ayrılma sıklığı (%5-20).¹⁹¹

VEGF fizyolojik retinal nörogenез ve vaskülogenez için gerekli olduğundan, anti-VEGF normal retina gelişmesinde zararlı olabilir; kalıcı vasküler anormallikler görülebilir. Bevacizumab intravitreal enjeksiyondan sonra birinci günde sistemik dolaşıma geçmekte, en az iki hafta etkili düzeyde kalmaktadır. Bunun beyin (nörodevelopmental gelişme geriliği) ve diğer dokulardaki (pulmoner hipertansiyon gibi) etkileri bilinmemektedir. Molekül ağırlığı üçte biri kadar olduğundan ranibizumab'ın serum VEGF düzeyleri üzerindeki etkisi daha azdır; bir haftada normale döndüğü görülmektedir.²

Anti-VEGF tedavisinden sonra görülen önemli bir komplikasyon da "çatırtı" (crunch) fenomenidir. Uygulamadan ortalama 70 gün sonra (%10'u ilk, %50'si ilk dört haftada) ortaya çıkar. Küçük prematürelde nispeten geç görülür. İlerleme, fibrozis-kontraksiyon, traksiyona neden olur. Tedavisi zor olduğundan fibrozis ve retinal ayrılma olanlarda anti-VEGF uygulanmamalıdır.¹⁹⁷

Sonuç olarak ROP tedavisinde anti-VEGF ilk tercih olmamalıdır; rutin anti-VEGF tedavi için yeterli veri yoktur.¹⁹⁵ Zon I ya da posterior zon II ROP'da veya agresif posterior ROP'da (tip 1 ROP) lazer fotokoagülasyondan önce veya birlikte kullanılabilir.¹⁹¹ Ayrıca immatür makula (lazer fotokoagülasyon sırasında zedelenmemesi için), retinanın görülmesini engelleyen durumlarda (korneada opasite, hemorajik/bulanık vitreus), genel durumu lazer tedavisi yapılamayacak kadar kötü olan bebeklerde kullanılabilir.¹³⁹ Bununla birlikte FDA ve TC Sağlık Bakanlığı onamları yoktur; tedavi öncesi ailelerden yazılı onam alınmalıdır.

Deneyssel tedaviler

İnsan ve hayvan çalışmalarında pentoksifilin,¹⁹⁸ deksametazon (antenatal ve postnatal),¹⁹⁹ allopurinol etkili bulunmamış; rekombinan süperoksit dismutazın ROP riskini azalttığı,²⁰⁰

hipoksiye bağlı VEGF artışını ve cevabı azaltan somatostatin reseptör 2 agonisti oktreotit'in yararlı olabileceği bildirilmiştir.¹⁹

Kafeinin şiddetli ROP sıklığını azalttığı bildirilmiş (%5.1 vs. %7.9, OR 0.61),²⁰¹ hayvan modelinde adenoazin reseptör antagonisti olarak oksijene bağlı nöral apoptozu azalttığı gösterilmiştir.²⁰²

ROP patogeneğinde HIF ve diğer uyarımlarla aktive olup VEGF dahil elliden fazla gen transkripsiyonuna neden olan Wnt sinyalinin inhibisyonun da önemli olabileceği düşünülmektedir.²⁰³ Bu sinyalizasyonda değişiklik yapan modölatörlerin hayvan ROP modellerinde etkisi araştırılmaktadır.¹¹ Oligonükleotit (siRNA, miRNA) temelli ilaçlar konusunda çalışmalar devam etmektedir.²⁰⁴

Kök hücre tedavisi

ECFC'lerin (endothelial colony forming cells) damarların tamirinden sorumlu olduğu²⁰⁵ biliniyorsa da insanlarda retina dokusunun tamirinde yararı kanıtlanamamıştır.²⁰⁶ Ancak ROP gelişme olasılıkları yüksek küçük prematüre bebeklere kök hücre naklinin doğal yolları da vardır. Bunlardan biri doğumda plasentadan kök hücre naklidir.

Doğumdan beş saniye sonra kord klemplendiğinde hemen hiç hematopoietik kök hücrenin geçmediği, 180 sn sonra klemplendiğinde ise 75 ml kan ve 1.100-45.000 hematopoietik kök hücrenin geçtiği hesaplanmıştır.²⁰⁷ Doğum anında değilse, korddan alınan kanın doğumdan sonra sekiz saat içinde verildiği 28-34 haftalık 15 prematüre bebekten ölen olmadığı; hiçbirinde kronik akciğer hastalığı, nekrotizan enterokolit ve ROP görülmediği bildirilmiştir.²⁰⁸

Tanım olarak geç klempleme 3-5 dakika, prematürede 30-60 saniyedir. Geç klemplenme yerine kord sağması (milking) yapılabilir (20-30 cm kord; 3-5 kez 10 cm/sn). Sağma için toplam süre 20-30 saniye olduğundan resüsitasyonda gecikmeye yol açmaz. Bu yolla fetoplasental kan geçişi (25-35 ml/kg) sağlanır. Akciğerlerin kanlanması, hemoglobin düzeyi, kan basıncı daha normal, intraventricüler kanama, kronik akciğer hastalığı ve ölüm daha az, demir depoları daha iyidir.²⁰⁹⁻²¹¹ Ancak gebelik yaşları 29 haftanın altında olan bebeklerde kord sağması önerilmez.²¹² Bu konuda yapılan bir çalışmada 23-27 haftalık bebeklerde (dört

kez) sağma yapılanlarda geç (> 60 saniye) klempleme yapılanlara göre ağır intraventricüler kanama daha fazla (% 4 vs. % 22, p = 0.0007) bulunmuştur.²¹³

Bebeklere kök hücre verilmesinin diğer doğal yolu anne sütü ile beslemektir. Anne sütü ile bebeğe geçen hücre sayısı günde 4×10^6 - 17×10^9 kadardır.²¹⁴ Bu hücrelerden %10-15'i kök hücre olduğundan,²¹⁵ anne sütü ile beslenen bebekler günde iki milyar kök hücre alır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde ROP sıklığı ve şiddetinin daha az olmasının nedeni bu olabilir. Anneden geçen kök hücrelerin nerelerde nasıl etkili oldukları bilinmiyorsa da yavru köpeklerde hipokampusu yerleşerek entegre olmuş anne kök hücreleri bulunduğu gösterilmiştir.²¹⁶ Aynı durum retina için de geçerli olabilir.

BİLİNMEYENLER

Kendiliğinden gerileme

Önceki yıllarda çok küçük prematürelere daha ROP gelişmeden öldüklerinden, daha büyük bebeklerde yapılan oksijen kısıtlaması çalışmaları esasında pahalıya mal olan bir zaferdi ("Pirus Zaferi"). Bugün ROP konusunda bildiklerimiz, bilmediklerimizin yanında çok azdır. Neden oksijen kısıtlamasına rağmen ROP tamamen önlenememiştir? Neden uzun süre hiperokside kalan bebeklerin küçük bir kısmında ROP gelişmektedir? Neden hiç oksijen desteği yapılmamış bebeklerde de görülmektedir? Neden PaO₂ değerleri ile ROP arasında tam bir korelasyon yoktur? Hastalığın ilerleyişi, kendiliğinden gerilemesi (spontan regresyonu) ya da ağırlaşmasının neden(ler)i bilinmemektedir. Kendiliğinden gerileme evre 1 ve 2'de %90 evre 3 ve üstünde %50'dir. Tip 2 ROP'ların üçte ikisinde, tip 1 ROP'ların üçte birinde spontan regresyon görülür.²¹⁷ Başka bir çalışmada kendiliğinden gerileme oranları evre 1'de %87, evre 2'de %57, evre 3'de %6; zon III'de %100, zon II'de %46, zon I'de %0 bulunmuştur.²¹⁸

Tedavi gerektirmeyen ROP'da kendiliğinden gerileme postmenstrüel 40.4 haftada başlamakta, 50.6 haftada (hafif ROP'da erken, ağırlarda geç) tamamlanmaktadır. Gerileme bütün zonlarda aynı zamanda başlamakta; zon II'de zon III'den, evre 3'de evre 1 ve 2'den geç tamamlanmaktadır.²¹⁹

Hastalığın kendiliğinden gerileme ya da ilerleme

göstermesinde genetik eğilimin belirleyici olduğunu öne süren bir hipoteze göre 'de nova' bir gen mutasyonu, çevresel faktörler (örneğin prematürelilik) varlığında ileri evre ROP'a neden olabilirken sadece prematürelilik spontan regresyon gösterebilen hafif ROP'a, prematürelilik olmadan kalıtsal veya de nova mutasyonlar ailevi veya sporadik FEVR'ye (ailevi eksüdatif vitroretinopati) yol açabileceği ileri sürülmüştür.²²⁰

Sıklığında artış

Yanıt bekleyen sorulardan biri de gelişmiş ülkelerde ROP insidansında azalma beklenirken, neden arttıdır. Danimarka'da 1996-2005 arasında şiddetli ROP sıklığında iki katından fazla,²²¹ İngiltere-Galler'de 1990-2011 yılları arasında ROP sıklığında on kat artış olduğu belirlenmiştir.²²²

Bu artışlar küçük prematürelilerin yaşam olasılığındaki artışla ilişkili değildir. Çevresel faktörler söz konusu olabilir. Örneğin prenatal alkol, sigara, ilaçlarla karşılaşma retinanın gelişimini bozduğundan 5-18 yaşlarındaki muayenelerinde retina daha incedir.²²³ Benzer şekilde ana yollara yakın okul çocuklarında hava kirliliği (PM2.5) ile ilişkili olarak retina damarları daha incedir.²²⁴

Beyin dokusunda olduğu gibi biriken nanopartiküller,²²⁵ fetusa geçerek retina üzerinde de etkili olabilir.

Sonuç

Bugün için ROP konusunda yapılabilecek en önemli girişim korunmadır. Bu amaçla küçük prematüre doğumun önlenmesi, anne sütü ağırlıklı erken ve yeterli ile beslenme, dikkatli oksijen kullanımınıdır. Özellikle küçük (<28 hafta) prematürelere oksijen saturasyon değerleri bebeğin postkonsepsiyonel yaşı 36 hafta olana kadar %90-94'de tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. 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: 1684-1694.
2. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res* 2018; 62: 77-119.
3. Munday K, Chaudhry M, Sethi S. Long term ophthalmic sequelae of prematurity. *J Clin Ophthalmol Res* 2015; 3: 3-7.
4. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al.; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005; 116: 15-23.
5. Teed RG, Saunders RA. Retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *J AAPOS* 2009; 13: 370-373.
6. Bas AY, Koc E, Dilmen U; ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1311-1314.
7. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008; 84: 77-82.
8. Ye X, Wang Y, Nathans J. The Norrin/Frizzled4 signaling pathway in retinal vascular development and disease. *Trends Mol Med* 2010; 16: 417-425.
9. Sim D, Fruttiger M. Keeping blood vessels out of sight. *Elife* 2013; 2: e00948.
10. Fu Z, Löfqvist CA, Liegl R, et al. Photoreceptor glucose metabolism determines normal retinal vascular growth. *EMBO Mol Med* 2018; 10: 76-90.
11. Wang Z, Liu CH, Huang S, Chen J. Wnt signaling in vascular eye diseases. *Prog Retin Eye Res* 2019; 70: 110-133.
12. Stahl A, Göpel W. Screening and treatment in retinopathy of prematurity. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 730-735.
13. Eichhorn ME, Kleespies A, Angele MK, Jauch KW, Bruns CJ. Angiogenesis in cancer: molecular mechanisms, clinical impact. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 371-379.
14. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2016; 30-31: 75-80.
15. Hellström A, Engström E, Hård AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 1016-1020.
16. Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: has the time come? *Neonatology* 2014; 106: 254-260.
17. Lee H, Kim SR, Oh Y, Cho SH, Schleimer RP, Lee YC. Targeting insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 signaling pathways. A novel therapeutic approach for asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 50: 667-677.
18. Iommarini L, Porcelli AM, Gasparre G, Kurelac I. Non-canonical mechanisms regulating hypoxia-inducible factor 1 alpha in cancer. *Front Oncol* 2017; 7: 286.
19. Zhang HB, Wang XD, Xu K, Li XG. The progress of prophylactic treatment in retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol* 2018; 11: 858-873.

20. Modanlou HD, Gharraee Z, Hasan J, Waltzman J, Nageotte S, Beharry KD. Ontogeny of VEGF, IGF-I, and GH in neonatal rat serum, vitreous fluid, and retina from birth to weaning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 738-744.
21. Stark A, Dammann C, Nielsen HC, Volpe MV. A pathogenic relationship of bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity? A review of angiogenic mediators in both diseases. *Front Pediatr* 2018; 6: 125.
22. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol* 2018; 63: 618-637.
23. 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.
24. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 82-87.
25. Wilson JL, Long SB, Howard PJ. Respiration of premature infants response to variations of oxygen and to increased carbon dioxide in inspired air. *Am J Dis Child* 1942; 63: 1080-1085.
26. Graham BD, Reardon HS, Wilson JL, Tsao MW, Baumann ML. Physiologic and chemical response of premature infants to oxygen-enriched atmosphere. *Pediatrics* 1950; 6: 55-71.
27. Silverman WA. The lesson of retrolental fibroplasia. *Sci Am* 1977; 236: 100-107.
28. 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.
29. Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely. II. Report of Cases – Clinical aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1942; 40: 262-284.
30. Cusick PL, Benson OO Jr, Boothby WM. Effect of anoxia and of high concentrations of oxygen on the retinal vessels: a preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1940; 15: 500-502.
31. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2: 48-50.
32. Yurdakök M. Anadolu'da Çocuk Hekimliğinin 12.000 Yıllık Öyküsü (Genişletilmiş 2. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017: 136.
33. Crosse VM. The problem of retrolental fibroplasia in the city of Birmingham. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1951; 71: 609-612.
34. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia: cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch. Ophthalmol* 1956; 56: 481-543.
35. Sharav V. Premature babies, targets of unethical experimentation. <https://ahrp.org/premature-babies-targets-of-unethical-experimentation/> (accessed May 25, 2019).
36. Yurdakök M. Çocuklar ve Hekimleri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017: 58-59.
37. Schmidt B, Davis PG, Asztalos EV, Solimano A, Roberts RS. Association between severe retinopathy of prematurity and nonvisual disabilities at age 5 years. *JAMA* 2014; 311: 523-525.
38. Beligere N, Perumalswamy V, Tandon M, et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental disabilities in premature infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 346-353.
39. Glass TJA, Chau V, Gardiner J, et al. Severe retinopathy of prematurity predicts delayed white matter maturation and poorer neurodevelopment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F532-F537.
40. Bolton DP, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* 1974; 1: 445-448.
41. Mechem CC. Pulse oximetry. UpToDate 2019.
42. Cummings JJ, Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Oxygen targeting in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2016; 138: e20161576.
43. Desai R. Pulse Oximetry, 2015. <http://drrajivdesaimd.com/2015/08/24/pulse-oximetry/> (accessed May 25, 2019).
44. Lockwood CJ, Lemons JA (eds). Guidelines for Perinatal Care (6th ed). American Academy of Pediatrics, 2007
45. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1959-1969.
46. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 2094-2104.
47. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al.; Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2111-2120.
48. Askie LM, Darlow BA, Finer N, et al.; Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProm) Collaboration. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration. *JAMA* 2018; 319: 2190-2201.
49. Söderström F, Normann E, Holmström G, et al. Reduced rate of treated retinopathy of prematurity after implementing lower oxygen saturation targets. *J Perinatol* 2019; 39: 409-414.
50. Saugstad OD. Oxygenation of the immature infant: a commentary and recommendations for oxygen saturation targets and alarm limits. *Neonatology* 2018; 114: 69-75.
51. Bizzarro MJ. Optimizing oxygen saturation targets in extremely preterm infants. *JAMA* 2018; 319: 2173-2174.

52. Saugstad OD, Oei JL, Lakshminrusimha S, Vento M. Oxygen therapy of the newborn from molecular understanding to clinical practice. *Pediatr Res* 2019; 85: 20-29.
53. Foglia EE, Carper B, Gantz M, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association between policy changes for oxygen saturation alarm settings and neonatal morbidity and mortality in infants born very preterm. *J Pediatr* 2019; 209: 17-22.
54. Polin RA, Bateman D. Oxygen-saturation targets in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 2141-2142.
55. Carome M, Wolfe S, Macklin R. Analysis of the complete protocol and consent form for the SUPPORT Study. Lack of informed consent and a failure to ensure that risks were minimized. *Public Citizen* May 8, 2013. www.citizen.org (accessed May 25, 2019).
56. Lakshminrusimha S, Manja V, Mathew B, Suresh GK. Oxygen targeting in preterm infants: a physiological interpretation. *J Perinatol* 2015; 35: 8-15.
57. Li D, Jeyaprakash V, Foreman S, Groves AM. Comparing oxygen targeting in preterm infants between the Masimo and Philips pulse oximeters. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F311-F312.
58. Li D, Jeyaprakash V, Foreman S, Groves AM. Comparing oxygen targeting in preterm infants between the Masimo and Philips pulse oximeters. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F311-F312.
59. Brockway J, Hay WW Jr. Prediction of arterial partial pressure of oxygen with pulse oxygen saturation measurements. *J Pediatr* 1998; 133: 63-66.
60. Lal M. Principles of pulse oximetry and its clinical application in neonatal medicine. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 192-197.
61. Hagadorn JI, Furey AM, Nghiem TH, et al.; AVIOX Study Group. Achieved versus intended pulse oximeter saturation in infants born less than 28 weeks' gestation: the AVIOX study. *Pediatrics* 2006; 118: 1574-1582.
62. Van Zanten HA, Kuypers KLAM, Stenson BJ, Bachman TE, Pauws SC, Te Pas AB. The effect of implementing an automated oxygen control on oxygen saturation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F395-F399.
63. Das A, Mhanna M, Sears J, et al. Effect of fluctuation of oxygenation and time spent in the target range on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med* 2018; 11: 257-263.
64. Bohnhorst B, Peter CS, Poets CF. Detection of hyperoxaemia in neonates: data from three new pulse oximeters. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F217-F219.
65. Salyer JW. Neonatal and pediatric pulse oximetry. *Respir Care* 2003; 48: 386-396.
66. van Zanten HA, Tan RN, van den Hoogen A, Lopriore E, te Pas AB. Compliance in oxygen saturation targeting in preterm infants: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1561-1572.
67. Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003; 111: 339-345.
68. Colaizzi TT, Longmuir S, Gertsch K, Abramoff MD, Klein JM. Use of a supplemental oxygen protocol to suppress progression of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 887-891.
69. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology* 2019; 115: 432-450.
70. White LN, Thio M, Owen LS, et al. Achievement of saturation targets in preterm infants <32 weeks' gestational age in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F423-F427.
71. Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, et al.; International Liaison Committee on Resuscitation Neonatal Life Support Task Force. Initial oxygen use for preterm newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2019; 143: e20181828.
72. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1693-1705.
73. Beasley R, Chien J, Douglas J, et al. Target oxygen saturation range: 92-96% versus 94-98. *Respirology* 2017; 22: 200-202.
74. Olafsdottir OB, Eliasdottir TS, Kristjansdottir JV, Hardarson SH, Stefánsson E. Retinal vessel oxygen saturation during 100% oxygen breathing in healthy individuals. *PLoS One* 2015; 10: e0128780.
75. Anderson MF, Ramasamy B, Lythgoe DT, Clark D. Choroidal thickness in regressed retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2014; 28: 1461-1468.
76. Rivera JC, Holm M, Austeng D, et al. Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 165.
77. Manzoni P, Stolfi I, Pedicino R, et al.; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections, Italian Society of Neonatology. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Hum Dev* 2013; 89 Suppl 1: S64-S68.
78. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianny RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 831-836.
79. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000; 4: 343-347.
80. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad MH, Alahdab F. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137: e20153387.

81. Elmlinger MW, Hochhaus F, Loui A, Frommer KW, Obladen M, Ranke MB. Insulin-like growth factors and binding proteins in early milk from mothers of preterm and term infants *Horm Res* 2007; 68: 124-131.
82. Kajantie E. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1 and postnatal growth in very-low-birth-weight infants. *Horm Res* 2003; 60 Suppl 3: 124-130.
83. Price WA, Lee E, Maynor A, Stiles AD, Clemmons DR. Relation between serum insulinlike growth factor-1, insulinlike growth factor binding protein-2, and insulinlike growth factor binding protein-3 and nutritional intake in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 542-549.
84. Livingstone C. The insulin-like growth factor system and nutritional assessment. *Scientifica (Cairo)* 2012; 2012: 768731.
85. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 425-443.
86. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1711-1718. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 426.
87. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 622-627.
88. Gupta MB. The role and regulation of IGFBP-1 phosphorylation in fetal growth restriction. *J Cell Commun Signal* 2015; 9: 111-123.
89. Martínez-Cordero C, Amador-Licon N, Guízar-Mendoza JM, Hernández-Méndez J, Ruelas-Orozco G. Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin, and insulin-like growth factor-I in small-for-gestational-age infants. *Arch Med Res* 2006; 37: 490-494.
90. Cance-Rouzaud A, Laborie S, Bieth E, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and insulinlike growth factor binding protein-3 are regulated differently in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age neonates. *Biol Neonate* 1998; 73: 347-355.
91. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Gourgiotis D, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I and insulin in normal and growth-restricted mother/infant pairs. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 42646.
92. Iñiguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, Mericq V. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4645-4649.
93. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F193-F195.
94. Kavurt S, Özcan B, Aydemir O, Bas AY, Demirel N. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. *Indian Pediatr* 2014; 51: 804-806.
95. Giapros V, Drougia A, Krallis N, Theocharis P, Andronikou S. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 153-157.
96. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One* 2014; 9: e109460.
97. Tsai LY, Chen YL, Tsou KI, Mu SC; Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. The impact of small-for-gestational-age on neonatal outcome among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol* 2015; 56: 101-107.
98. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6 Suppl): 1467S-1476S.
99. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007; 13: 868-873.
100. Bernabe-García M, Villegas-Silva R, Villavicencio-Torres A, et al. Enteral docosahexaenoic acid and retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019; 43: 874-882.
101. Khaledi N, Bordbar A, Khosravi N, Kabirian M, Karimi A. The efficacy of omega-3 supplement on prevention of retinopathy of prematurity in premature infants: a randomized double-blinded controlled trial. *Curr Pharm Des* 2018; 24: 1845-1848.
102. Pawlik D, Lauterbach R, Walczak M, Hurkała J, Sherman MP. Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: a prospective, randomized study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 711-716.
103. Vayaltrikkovil S, Bashir RA, Rabi Y, et al. Parenteral fish-oil lipid emulsions in the prevention of severe retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2017; 34: 705-715.
104. Najm S, Löfqvist C, Hellgren G, et al. Effects of a lipid emulsion containing fish oil on polyunsaturated fatty acid profiles, growth and morbidities in extremely premature infants: A randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN* 2017; 20: 17-23.
105. Löfqvist CA, Najm S, Hellgren G, et al. Association of retinopathy of prematurity with low levels of arachidonic acid: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 271-277.
106. Helmo FR, Lopes AMM, Carneiro ACDM, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 7-14.
107. Fortes Filho JB, Costa MC, Eckert GU, Santos PG, Silveira RC, Procianoy RS. Maternal preeclampsia protects preterm infants against severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2011; 158: 372-376.

108. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, Zhang J. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics* 2012; 130: e101-e107.
109. Lee JW, McElrath T, Chen M, et al. Pregnancy disorders appear to modify the risk for retinopathy of prematurity associated with neonatal hyperoxemia and bacteremia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 811-818.
110. Huang HC, Yang HI, Chou HC, et al.; Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants: a population-based study. *PLoS One* 2015; 10: e0143248.
111. Becker S, Wang H, Yu B, et al. Protective effect of maternal uteroplacental insufficiency on oxygen-induced retinopathy in offspring: removing bias of premature birth. *Sci Rep* 2017; 7: 42301.
112. Wang H, Byfield G, Jiang Y, Smith GW, McCloskey M, Hartnett ME. VEGF-mediated STAT3 activation inhibits retinal vascularization by down-regulating local erythropoietin expression. *Am J Pathol* 2012; 180: 1243-1253.
113. Juul SE, Mayock DE, Comstock BA, Heagerty PJ. Neuroprotective potential of erythropoietin in neonates; design of a randomized trial. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2015; 1: 27.
114. Shulman JB, Weng C, Wilkes J, Greene T, Hartnett ME. Association of maternal preeclampsia with infant risk of premature birth and retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 947-953.
115. Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, et al. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev* 2009; 85: 325-329.
116. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009; 116: 2165-2169.
117. Sood BG, Madan A, Saha S, et al.; NICHD neonatal research network. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2010; 67: 394-400.
118. Holm M, Morken TS, Fichorova RN, et al.; ELGAN Study Neonatology and Ophthalmology Committees. Systemic inflammation-associated proteins and retinopathy of prematurity in infants born before the 28th week of gestation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 6419-6428.
119. Gaynon MW, Wong RJ, Stevenson DK, Sunshine P. Prethreshold retinopathy of prematurity: VEGF inhibition without VEGF inhibitors. *J Perinatol* 2018; 38: 1295-1300.
120. Wang YC, Chan OW, Chiang MC, et al. Red blood cell transfusion and clinical outcomes in extremely low birth weight preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2017; 58: 216-222.
121. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol* 2018; 63: 618-637.
122. Morgues M. Neonatologists perspectives on ROP. In: Kychental BA, Dosta SP (eds). *Retinopathy of Prematurity: Current Diagnosis and Management*. Cham: Springer, 2017.
123. Lubetzky R, Stolovitch C, Dollberg S, Mimouni FB, Salomon M, Mandel D. Nucleated red blood cells in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2005; 116: e619-e622.
124. Lundgren P, Athikarisamy SE, Patole S, Lam GC, Smith LE, Simmer K. Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2018; 107: 759-766.
125. Ghirardello S, Dusi E, Cortinovis I, et al. Effects of Red blood cell transfusions on the risk of developing complications or death: an observational study of a cohort of very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 2017; 34: 88-95.
126. Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye (Lond)* 2017; 31: 1451-1455.
127. Hansen RM, Moskowitz A, Akula JD, Fulton AB. The neural retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res* 2017; 56: 32-57.
128. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BA. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. *Prog Retin Eye Res* 2018; 62: 77-119.
129. Yang MB, Rao S, Copenhagen DR, Lang RA. Length of day during early gestation as a predictor of risk for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2013; 120: 2706-2713.
130. Rao S, Chun C, Fan J, et al. A direct and melanopsin-dependent fetal light response regulates mouse eye development. *Nature* 2013; 494: 243-246.
131. Swan R, Kim SJ, Campbell JP, et al.; Imaging and Informatics in ROP Research Consortium. The genetics of retinopathy of prematurity: a model for neovascular retinal disease. *Ophthalmol Retina* 2018; 2: 949-962.
132. Port AD, Chan RV, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 52: 1669-1677.
133. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Trisomy 21 and risk of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2015; 136: e441-e447.
134. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 118: 1858-1863.
135. 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.
136. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al.; Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006; 117: 1901-1906.

137. Stark A, Dammann C, Nielsen HC, Volpe MV. A pathogenic relationship of bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity? A review of angiogenic mediators in both diseases. *Front Pediatr* 2018; 6: 125.
138. Gharaibeh A, Khassawneh M, Khriesat W, Alkhatib S, Migdadi Y. Adopting western retinopathy of prematurity screening programs in eastern countries, are we screening properly? *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011; 18: 209-213
139. Fierston 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* 2018; 142: e20183061
140. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği prematüre retinopatisi uzlaşma rehberi. *Türk Pediatri Arşivi* 2018; 53(Suppl 1): S151-S160.
141. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev* 2008; 84: 71-74.
142. Jefferies AL; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatr Child Health* 2016; 21: 101-108.
143. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP – a national quality register. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: 265-268.
144. Adams GGW, Williams C, Modi N, Xing W, Bunce C; UK Retinopathy of Prematurity Special Interest Group, Dahlmann-Noor A. Can we reduce the burden of the current UK guidelines for retinopathy of prematurity screening? *Eye (Lond)* 2018; 32: 235-237.
145. Jalali S, Matalia J, Hussain A, Anand R. Modification of screening criteria for retinopathy of prematurity in India and other middle-income countries. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 966-968.
146. Hungi B, Vinekar A, Datti N, 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.
147. Vinekar A, Dogra MR, Sangtam T, Narang A, Gupta A. Retinopathy of prematurity in Asian Indian babies weighing greater than 1250 grams at birth: ten year data from a tertiary care center in a developing country. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 331-336.
148. Dogra MR, Katoch D. Clinical features and characteristics of retinopathy of prematurity in developing countries *Ann Eye Sci* 3: 4, 2018
149. Roohipoor R, Karkhaneh R, Farahani A, et al. Retinopathy of prematurity screening criteria in Iran: new screening guidelines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: F288-F293.
150. 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. *J AAPOS* 2010; 14: 506-510.
151. Kola M, Hacıoğlu D, Erdöl H, Türk A, Aslan Y. Determination of regional screening criteria for retinopathy of prematurity in the Eastern Black Sea region of Turkey. *Turk J Med Sci* 2016; 46: 381-387.
152. Çevik SG, Perente İ. Retinopathy of prematurity screening criteria in Turkey's South Marmara Region. *Beyoglu Eye J* 2018; 3: 133-137.
153. Tiryaki Demir S, Karapapak M, Uslu HS, Bulbul A, et al. Retinopathy screening results of late-preterm infants born at 32-35 weeks of gestational age. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257: 1325-1329.
154. Vinekar A, Govindaraj I, Jayadev C, et al. Universal ocular screening of 1021 term infants using wide-field digital imaging in a single public hospital in India - a pilot study. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: e372-e376.
155. Ratra D, Akhundova L, Das MK. Retinopathy of prematurity like retinopathy in full-term infants. *Oman J Ophthalmol* 2017; 10: 167-172.
156. Hutchinson AK, Melia M, Yang MB, VanderVeen DK, Wilson LB, Lambert sr. clinical models and algorithms for the prediction of retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2016; 123: 804-816.
157. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1560-1565.
158. Piermarocchi S, Bini S, Martini F, et al. Predictive algorithms for early detection of retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2017; 95: 158-164.
159. Vinekar A, Mangalesh S, Mallavarapu M, Jayadev C, Sharma P, Shetty B. Regaining birth weight and predicting ROP: prospective, pilot study. *Ann Eye Sci* 2017; 2: 50.
160. Wade KC, Ying GS, Baumritter A, Gong A, Kemper AR, Quinn GE; e-ROP Cooperative Group. Factors in premature infants associated with low risk of developing retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 160-166.
161. 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.
162. 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.
163. Moshfeghi DM. Top five legal pitfalls in retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 206-209.
164. Sarici SU, Yurdakök M, Unal S. Acute gastric dilatation complicating the use of mydriatics in a preterm newborn. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 581-583.

165. Rush R, Rush S, Nicolau J, Chapman K, Naqvi M. Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity. *Retina* 2004; 24: 242-245.
166. Boyle EM, Freer Y, Khan-Orakzai Z, et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F166-F168.
167. Samra HA, McGrath JM. Pain management during retinopathy of prematurity eye examinations: a systematic review. *Adv Neonatal Care* 2009; 9: 99-110.
168. Woodman TJ, Coats DK, Paysse EA, Demmler GJ, Rossmann SN. Disinfection of eyelid speculums for retinopathy of prematurity examination. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1195-1198.
169. Hutchinson AK, Coats DK, Langdale LM, Steed LL, Demmler G, Saunders RA. Disinfection of eyelid specula with chlorhexidine gluconate (Hibiclens) after examinations for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 786-789.
170. Paul Chan RV, Williams SL, Yonekawa Y, Weissgold DJ, Lee TC, Chiang MF. Accuracy of retinopathy of prematurity diagnosis by retinal fellows. *Retina* 2010; 30: 958-965.
171. Vinekar A, Jayadev C, Mangalesh S, Shetty B, Vidyasagar D. Role of tele-medicine in retinopathy of prematurity screening in rural outreach centers in India - a report of 20,214 imaging sessions in the KIDROP program. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 335-345.
172. Lee SM, An SH, Park WC, Kwon YH. Smartphone funduscopy to detect retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2018; 59: 31-36.
173. Thanos A, Yonekawa Y, Todorich B, Moshfeghi DM, Trese MT. Screening and treatments using telemedicine in retinopathy of prematurity. *Eye Brain* 2016; 8: 147-151.
174. Chiang MF, Jiang L, Gelman R, Du YE, Flynn JT. Interexpert agreement of plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 875-880.
175. Campbell JP, Ryan MC, Lore E, et al.; Imaging & Informatics in Retinopathy of Prematurity Research Consortium. Diagnostic discrepancies in retinopathy of prematurity classification. *Ophthalmology* 2016; 123: 1795-1801.
176. Ying GS, Pan W, Quinn GE, Daniel E, Repka MX, Baumritter A. Intereye agreement of retinopathy of prematurity from image evaluation in the telemedicine approaches to evaluating of acute-phase ROP (e-ROP) Study. *Ophthalmol Retina* 2017; 1: 347-354.
177. Cheng QE, Daniel E, Pan W, Baumritter A, Quinn GE, Ying GS; e-ROP Cooperative Group. Plus disease in telemedicine approaches to evaluating Acute-Phase ROP (e-ROP) Study: Characteristics, predictors, and accuracy of image grading. *Ophthalmology* 2019; 126: 868-875.
178. Choi JY, Yoo TK, Seo JG, Kwak J, Um TT, Rim TH. Multi-categorical deep learning neural network to classify retinal images: a pilot study employing small database. *PLoS One* 2017; 12: e0187336.
179. Wang J, Ju R, Chen Y, et al. Automated retinopathy of prematurity screening using deep neural networks. *EBioMedicine* 2018; 35: 361-368.
180. Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I, et al.; study team. rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants: a phase 2 randomized controlled trial. *J Pediatr* 2019; 206: 56-65.
181. Dani C, Poggi C, Bresci C, Corsini I, Frosini S, Pratesi S. Early fresh-frozen plasma transfusion decreases the risk of retinopathy of prematurity. *Transfusion* 2014; 54: 1002-1007.
182. Grant MB, Boulton ME, Ljubimov AV. Erythropoietin: when liability becomes asset in neurovascular repair. *J Clin Invest* 2008; 118: 467-470.
183. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 526-533.
184. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009; 116: 1599-1603.
185. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004863.
186. Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 649-654.
187. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, et al. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr* 2013; 163: 1570-1577.
188. Bancalari A, Schade R, Muñoz T, Lazcano C, Parada R, Peña R. Oral propranolol in early stages of retinopathy of prematurity. *J Perinat Med* 2016; 44: 499-503.
189. Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, Schulzke SM. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD011893.
190. Dal Monte M, Casini G, la Marca G, Isacchi B, Filippi L, Bagnoli P. Eye drop propranolol administration promotes the recovery of oxygen-induced retinopathy in mice. *Exp Eye Res* 2013; 111: 27-35.
191. Sternberg P Jr, Durrani AK. Evolving concepts in the management of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2018; 186: 23-32.
192. VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, Hutchinson AK, Wilson LB, Lambert SR. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for primary treatment of type 1 retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017; 124: 619-633.

193. Mueller B, Salchow DJ, Waffenschmidt E, et al. Treatment of type I ROP with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation according to retinal zone. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 365-370.
194. 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: 603-615.
195. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD009734.
196. Stuart A. Current ROP therapies: How laser and anti-VEGF compare. *American Academy of Ophthalmology EyeNet Magazine*, 2014.
197. Yonekawa Y, Thomas BJ, Thanos A, et al. The cutting edge of retinopathy of prematurity care: expanding the boundaries of diagnosis and treatment. *Retina* 2017; 37: 2208-2225.
198. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD004205.
199. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014; 165: 1258-1260.
200. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. The free radical diseases of prematurity: from cellular mechanisms to bedside. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 7483062.
201. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al.; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007; 357: 1893-1902.
202. Zhang S, Zhou R, Li B, et al. Caffeine preferentially protects against oxygen-induced retinopathy. *FASEB J* 2017; 31: 3334-3348.
203. Olsen JJ, Pohl SÖ, Deshmukh A, et al. The role of Wnt signalling in angiogenesis. *Clin Biochem Rev* 2017; 38: 131-142.
204. Amadio M, Govoni S, Pascale A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new?: A comprehensive review on current therapies and oligonucleotide-based interventions under development. *Pharmacol Res* 2016; 103: 253-269.
205. Hookham MB, Ali IH, O'Neill CL, et al. Hypoxia-induced responses by endothelial colony-forming cells are modulated by placental growth factor. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7: 173.
206. Trinh TLP, Li Calzi S, Shaw LC, Yoder MC, Grant MB. Promoting vascular repair in the retina: can stem/progenitor cells help? *Eye Brain* 2016; 8: 113-122.
207. Lawton C, Acosta S, Watson N, et al. Enhancing endogenous stem cells in the newborn via delayed umbilical cord clamping. *Neural Regen Res* 2015; 10: 1359-1362.
208. Yang J, Ren Z, Zhang C, et al. Safety of autologous cord blood cells for preterms: a descriptive study. *Stem Cells Int* 2018; 2018: 5268057.
209. Meyer MP, Nevill E. Optimizing cord clamping in preterm infants: one strategy does not fit all. *Front Pediatr* 2019; 7: 46.
210. Lago Leal V, Pamplona Bueno L, Cabanillas Vilaplana L, et al. Effect of milking maneuver in preterm infants: a randomized controlled trial. *Fetal Diagn Ther* 2019; 45: 57-61.
211. Shirk SK, Manolis SA, Lambers DS, Smith KL. Delayed clamping vs milking of umbilical cord in preterm infants: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 482.e1-482.e8.
212. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al.; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations (Reprint). *Pediatrics* 2015; 136(Suppl 2): S120-S166.
213. Katheria A, Reister F, Hummler H, et al. Premature infants receiving cord milking or delayed cord clamping: a randomized controlled non-inferiority trial. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220 (suppl): S682.
214. Hassiotou F, Geddes DT, Hartmann PE. Cells in human milk: state of the science. *J Hum Lact* 2013; 29: 171-182.
215. Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell Mol Biol Lett* 2017; 22: 11.
216. Aydın MŞ, Yiğit EN, Vatandaşlar E, Erdoğan E, Öztürk G. Transfer and integration of breast milk stem cells to the brain of suckling pups. *Sci Rep* 2018; 8: 14289.
217. Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina* 2006; 26(7 Suppl): S11-S15.
218. Ju RH, Zhang JQ, Ke XY, Lu XH, Liang LF, Wang WJ. Spontaneous regression of retinopathy of prematurity: incidence and predictive factors. *Int J Ophthalmol* 2013; 6: 475-480.
219. Ni YQ, Huang X, Xue K, et al. Natural involution of acute retinopathy of prematurity not requiring treatment: factors associated with the time course of involution. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 3165-3170.
220. Shastry BS. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *J Biomed Sci* 2010; 17: 69.
221. Slidsborg C, Olesen HB, Jensen PK, et al. Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten-year period (1996-2005): Is the incidence increasing? *Pediatrics* 2008; 121: 97-105.
222. 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: 807-811.
223. Castillo O, González I, Prieto E, et al. Effects of prenatal exposure to alcohol, tobacco and other drugs of abuse on retinal development. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2019; 94: 18-24.

224.Provost EB, Int Panis L, Saenen ND, et al. Recent versus chronic fine particulate air pollution exposure as determinant of the retinal microvasculature in school children. Environ Res 2017; 159: 103-110.

225.Maher BA, Ahmed IA, Karloukovski V, et al. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. Proc Natl Acad Sci USA 2016; 113: 10797-10801.