

## Prematüre Retinopatisi

S. Ümit Sarıcı<sup>1</sup>, F. Mehmet Mutlu<sup>2</sup>, H. İbrahim Altınsoy<sup>3</sup>

GATA ve Gülhane Askeri Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>2</sup>Göz Hastalıkları Doçenti, <sup>3</sup>Göz Hastalıkları Profesörü

**SUMMARY:** Sarıcı SÜ, Mutlu FM, Altınsoy Hİ. (Departments of Pediatrics and Ophthalmology, GATA and Gülhane Military Medical Faculty, Ankara, Turkey). Retinopathy of prematurity. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 51-61.

Retinopathy of prematurity (ROP) remains a leading cause of avoidable childhood visual impairment and blindness around the world. The incidence of ROP varies among countries, being influenced both by levels of neonatal care and developmental stage of populations. Incidence of ROP has been decreasing in developed countries over the past decade, and ROP has become potentially confined to immature neonates with birth weights almost always less than 1000 g, i.e. extreme low birth weight infants, in these countries. In contrast, the incidence of ROP has been increasing in developing or poorly developed countries, and more mature neonates may develop severe ROP in these countries. Various risk factors correlate with the occurrence of ROP, but gestational age and birth weight in particular are the most important and documented risk factors. To decrease the risk of ROP in very low birth weight infants, efforts should be taken to prevent preterm delivery and premature birth. Further research is necessary to fully understand and determine the incidence and to prevent the disease; however, appropriate screening programs, standard neonatal care and treatment strategies will be important in reducing visual impairment due to ROP. Classical and current data about the definition, classification, importance, screening policies, incidence and treatment of prematurity of retinopathy are reviewed.

*Key words:* retinopathy of prematurity.

**ÖZET:** Prematüre retinopatisi, tüm dünyada çocukluk çağının önlenbilir görme kaybı ve körlük yapan neden arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Toplumların gelişmişlik durumu ve yenidoğan bakımındaki kalite düzeylerinden etkilenmekte olan prematüre retinopatisinin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde son on yılda prematüre retinopatisi sıklığı azalma göstermiştir ve bu ülkelerde neredeyse sadece doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise prematüre retinopatisi sıklığı artmakta olup, daha matür yenidoğanlarda da ciddi prematüre retinopatisi görülebilmektedir. Prematüre retinopatisinin ortaya çıkmasıyla ilişkili çok sayıda risk faktörü vardır, ancak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı kanıtlanmış ve en önemli risk faktörleridir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde prematüre retinopatisi riskini azaltmak için prematüre doğum eylemi ve prematüreliliğin önlenmesine çalışılmalıdır. Bu hastalığın sıklığının ve korunmanın tam olarak anlaşılması ve belirlenmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır, ancak uygun tarama programları, standart bakım ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi prematüre retinopatisine bağlı görme kayıplarının engellenmesinde önemli olacaktır. Bu makalede, prematüre retinopatisinin tanımı, sınıflandırması, önemi, tarama program ve politikaları, sıklığı, risk faktörleri ve tedavisi ile ilgili klasik ve güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

*Anahtar kelimeler:* prematüre retinopatisi, patogenezi, korunma, tedavi.

Prematüre retinopatisi (PR), günümüzde neonatal yoğun bakım ünitelerinin en klasik ve dramatik problemlerinden birisidir. PR potansiyel olarak kalıcı görme kaybına ve

körlüğe neden olabilir; fakat en önemli bir özelliği uygun ve zamanında gerçekleştirilen tarama ve tedavi programları ile önlenbilir ve tedavi edilebilir olmasıdır. PR'nin prematüre

bakımında rolü olan pediatrist ve neonatologlar tarafından daha iyi anlaşılabilmesi için retinal vasküler gelişimin, PR tanımlamasının, sıklığının, patofizyolojisinin, risk faktörlerinin, tarama programlarının ve tedavi ilkelerinin iyi bilinmesi gereklidir.

**Retinal vasküler gelişim:** Yaklaşık olarak 15. gebelik haftasında başlar ve optik diskten retinanın periferine doğru ilerler<sup>1</sup>. Nazal retina yaklaşık olarak 32. gebelik haftasında vaskülarize olurken, temporal retinanın damarlanması 37-40. gebelik haftasında tamamlanır. Akut PR, vaskülarizasyonun ilerlediği en uç kısımda oluşur.

### Tanımlama

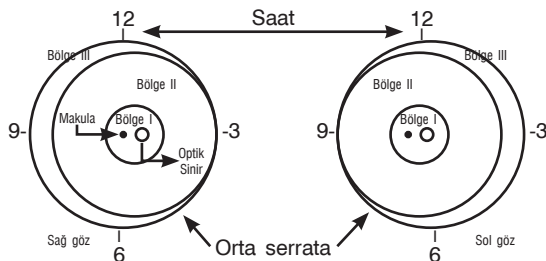
Akut PR, uluslararası sınıflandırma kriterlerine göre dört parametreyle tanımlanır: şiddetine göre evresi, yerleşimi, tutulum alanı (boyutu) ve "plus" hastalığın olup olmaması (Tablo I)<sup>2,3</sup>.

**Tablo I.** Retinopatinin sınıflandırması

Evre 1	Demarkasyon hattı
Evre 2	Kabarıklık ("ridge")
Evre 3	Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonla beraber kabarıklık ("ridge")
Evre 4	Subtotal retinal dekolman a) Ekstrafoveal b) Fovea'yı içeren
Evre 5	Total retinal dekolman

Beş PR evresi vardır: Evre 1 ve 2 hafif PR olarak tanımlanır ve bu iki evre evre 3'e ilerleme göstermezse, görmeyi engelleyici sekel bırakmadan düzelecektir. Evre 3, 4 ve 5 PR'de görme kaybı, hatta körlük riski yüksektir.

Retina, optik disk merkez olmak üzere üç bölgeye ayrılır: bölge ("zone") I optik diskin ortasında yer aldığı orta kısmı, bölge II ara kısmı ve bölge III en perifer kısmı tanımlar (Şekil 1). Bölge I'deki PR'li hastaların %50'den fazlası tedavi gerektirir ve prognozu kötüdür<sup>4</sup>,



**Şekil 1.** Prematüre retinopatinin bölgeleri ve hastalığın boyutu (yayılmı).

öte yandan bölge III'deki PR hastaları nadiren tedavi gerektirir ve görme kaybı riski sifıra yakındır<sup>5</sup>. Hastalık yayılımı (boyutu), retinal çevre bir saat kadranı gibi düşünülerek kaç saat kadranının tutulduğuna göre değerlendirilir.

"Plus" hastalık, bir arada bulunan birkaç bulguyu tanımlar: posterior retinal damarların anormal genişleme ve kıvrımlanması, pupiller rijidite ve vitröz bulanıklık.

### Tarama ve sıklık

Prematüre retinopatis; Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk çağındaki potansiyel olarak tedavi edilebilir körlüklerin ikinci en sık nedenidir<sup>6</sup>. PR, Avrupa'da da ciddi görme kaybı ve körlüklerin en sık nedenleri arasındadır<sup>7</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) "Vision 2020 Programme" hedefinde hem yüksek gelirli, hem de orta düzeyde gelirli ülkelerde bu hastalığın kontrolüne yüksek öncelik verilmiştir<sup>8</sup>.

Theodore Terry<sup>9</sup> tarafından ilk kez tanımlandığı 1942 yılından sonraki 10 yıl içerisinde PR, çocukluk çağı körlüklerinin en sık nedenleri arasında yerini almıştır. Yenidoğanlarda kontrolsüz oksijen desteğinin olumsuz retinal yan etkileri ilk olarak Campbell<sup>10</sup> tarafından 1951 yılında öne sürülmüş ve ilk PR epidemisi oksijen kullanımının kontrol altına alınması sonucu önlenmiş ve sonlandırılmıştır. İkinci PR epidemisi asiste ventilasyon yöntemlerinin geliştirildiği ve 750-999 gr ağırlığındaki daha fazla sayıda preterm bebeğin yaşatılabildiği 1970 ile 1980 yılları arasında ortaya çıkmıştır. Bu dönemde, PR şiddetini bazı parametrelere dayanarak göstermek amacıyla uluslararası sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir<sup>11</sup>. Üçüncü PR epidemisi ise geçtiğimiz 10 yılda özellikle Latin Amerika<sup>12</sup>, Doğu Avrupa<sup>13</sup> ve Asya<sup>14</sup> ülkeleri gibi orta düzeyde gelirli ülkelerde yaşanmıştır. Bu epideminin muhtemel nedenleri; yetersiz antenatal izlem oranlarının prematüre doğum oranlarında artışa yol açması ve temel yenidoğan bakım koşullarının düşük doğum

ağırlıklı (<1500 gr) bebeklerin yaşatılabilmesini sağlayacak düzeyde olması ve fakat morbiditeleri önleyecek kalitede bulunmamasıdır.

Prematüre retinopatisinin kesin prevalans ve insidansını tespit etmek için çok fazla sayıda örnekleme ihtiyaç olması, bu klinik antitenin prevalans ve insidansının doğru hesaplanmasını güçleştirir. Son zamanlarda yapılan hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarda, hastaneden hastaneye ve toplumdan topluma değişmek üzere, PR sıklık ve şiddetinde çok geniş bir dağılım aralığında veriler bildirilmektedir<sup>15-27</sup>. Çalışmalara alınma ve tarama kriterleri, postnatal bakımın düzeyi, canlı ve ölü doğum oranları, prematüre doğum oranları ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin sağ kalım oranları farklılıklar gösterdiği için, bu tipte çalışmaları birbirleriyle karşılaştırmak mümkün değildir. Üstelik, bu çalışmaların çoğu tek merkezli ve az sayıda yenidoğan üzerinde yapılmış olup, araştırmacıların

şahsi eğilim ve ön yargılarından arındırılmış standart protokollere dayanmamaktadır. Prospektif, farklı toplumlarda yapılmış ve çok merkezli çalışma sayısı azdır (Tablo II).

Belirtilen tüm bu nedenlerden dolayı, bildirilmiş olan PR sıklıklarının toplumların gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır. Yüksek gelire sahip çok gelişmiş ülkelerde [Birleşmiş Milletler Gelişmişlik Programı'nda<sup>28</sup> İnsani Gelişim İndeksi'ne göre üst sıralarda yer alan], PR ve de özellikle tedavi gerektiren olgular, hemen sadece doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olan ileri derecede düşük doğum ağırlıklı immatür yenidoğanlarda görülür<sup>29-32</sup>. Öte yandan, Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin yayınladığı son bildiriye doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan veya gebelik haftası 32 haftadan

**Tablo II.** Prematüre retinopatisi sıklığını karşılaştıran yayınlanmış bazı çalışmaların özeti

Çalışma	Çalışmanın tipi	n	Ölçüt	Prematüre retinopatisi		
				Herhangi (%)	Şiddetli (%)	Şiddet kriteri
Lee ve ark. <sup>16</sup>	Prospektif, çok merkezli	3779	<1500 gr	43.0	11	≥Evre 3
CRYO-ROP <sup>17</sup>	Randomize, prospektif, çok merkezli	4099	≤1250 gr	65.8	6	Eşik hastalık
Brown ve ark. <sup>18</sup>	Retrospektif, tek merkezli	2237	<1000 gr	81.6	9.2	
Brown ve ark. <sup>18</sup>	Retrospektif, tek merkezli	327	<1500 gr ≤30 hafta	36.0	9	≥Evre 3
Blair ve ark. <sup>19</sup>	Retrospektif, tek merkezli	191	≤1250 gr	36.1	5.8	≥Evre 3
Blair ve ark. <sup>19</sup>	Retrospektif, tek merkezli	128	<1000 gr	43.8	9.3	
Mathew ve ark. <sup>20</sup>	Retrospektif, tek merkezli	205	<1500 gr <32 hafta	31.2	4.8	≥Evre 3
Mathew ve ark. <sup>20</sup>	Retrospektif, tek merkezli	116	≤1250 gr	51	8.6	≥Evre 3
Mathew ve ark. <sup>20</sup>	Retrospektif, tek merkezli	51	<1000 gr	70.5	19.6	Eşik hastalık
Shah ve ark. <sup>21</sup>	Retrospektif, tek merkezli	564	<1500 gr	29.2	8.0	≥Evre 3
Shah ve ark. <sup>21</sup>	Retrospektif, tek merkezli	182	<1000 gr	55.4	21.4	≥Evre 3
Phan ve ark. <sup>22</sup>	Prospektif, tek merkezli	225	<2000 gr	45.8	9.3	Eşik hastalık
Phan ve ark. <sup>22</sup>	Prospektif, tek merkezli		≤1250 gr	81.2	25	
Larson ve ark. <sup>23</sup>	Prospektif, çok merkezli	253	≤1500 gr	36.4	18.2	≥Evre 3
Larson ve ark. <sup>23</sup>	Prospektif, çok merkezli	90	<1000 gr	72.2	43.3	
Mayet ve Cockinos <sup>24</sup>	Retrospektif, tek merkezli	514	≤1500 gr ≤32 hafta	16.3	2.5	Eşik hastalık
Delpont ve ark. <sup>25</sup>	Prospektif, tek merkezli	145	≤1500 gr	24.5	6.4	≥Evre 3
Yanovitch ve ark. <sup>26</sup>	Retrospektif, tek merkezli	259	1500-1800 gr	4.2	0.7	≥Evre 3
Mutlu ve ark. <sup>27</sup>	Retrospektif, tek merkezli	318	≤34 hafta	37.1	7.2	≥Evre 3
ETROP <sup>29,30</sup>	Randomize, prospektif, çok merkezli	6998	≤1250 gr	68.0	36.9	Eşik öncesi hastalık
ETROP <sup>29,30</sup>	Randomize, prospektif, çok merkezli	4385	<1000 gr	81.7	41.6	

küçük olan tüm yenidoğanların PR açısından taranması önerilmektedir. Doğum ağırlığı 1500–2000 gr arasında olup veya gebelik yaşı 32 haftadan büyük olup da, klinik durumu stabil olmayan, solunum/dolaşım desteğine ihtiyaç duyan ve izleyen neonatolog/pediyatri uzmanı tarafından yüksek riskli olduğu değerlendirilen yenidoğanlar için de PR taraması önerilmektedir<sup>33</sup>. Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise, gelişmiş ülkelere oranla daha büyük doğum ağırlığı olan ve daha matür yenidoğanlarda ciddi PR gelişmekte ve tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır<sup>12,22,34</sup>. Bu veriler de, ülkeye veya topluma özgü tarama rehberleri oluşturulması gerekliliğini göstermektedir.

Şiddetli PR'nin başlangıcı, postnatal yaştan çok postmenstrüel yaşla daha iyi korelasyon gösterir. Yani, gebelik yaşı daha küçük olan prematüre bebekte PR gelişmesi daha geç olmaktadır. Prematüre bebekte gelişebilecek PR'nin %99 güvenle tespit edilebilmesini sağlayacak ve potansiyel olarak travmatik muayene sayısını en aza indirecek gebelik yaşına göre en uygun ilk tarama muayenesi zamanı Tablo III'de özetlenmiştir<sup>33</sup>.

**Tablo III.** Doğumdaki gebelik yaşına göre önerilen ilk göz muayenesi zamanı

Doğumdaki gebelik yaşı (hafta)	İlk muayene zamanı (hafta)	
	Postmenstrüel	Kronolojik
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

İlk muayeneden sonraki muayene sıklığına, izleyen oftalmolog tarafından retina bulgularına göre karar verilir. Muayene sıklığı hastanın bulgularına göre değişkenlik gösterebilmekle beraber, önerilen bazı özel durumlar aşağıda belirtildiği gibidir<sup>33</sup>:

- Bir hafta veya daha kısa aralıkla muayene
- Evre 1 veya 2 PR: bölge I
- Evre III PR: bölge II

Bir veya iki hafta aralıkla izlem

- İmmatür vaskülarizasyon: bölge I-PR yok
- Evre 2 PR: bölge II
- Gerileyen PR: bölge I

İki hafta aralıkla izlem

- Evre I PR: bölge II
- Gerileyen PR: bölge II

İki veya üç hafta aralıkla izlem

- İmmatür vaskülarizasyon: bölge II-PR yok
- Evre 1 veya 2 PR: bölge III
- Gerileyen PR: bölge III

Muayene ve takibin azaltılmasına veya sonlandırılmasına aşağıdaki bulgulara göre karar verilir<sup>33</sup>:

- Daha önce bölge I veya II PR olmaksızın bölge III'de retinal vaskülarizasyon tamamlanmışsa (Bölge konusunda şüphe varsa veya postmenstrüel 35 hafta tamamlanmamışsa tekrar muayene gerekebilir).
- Tam retinal vaskülarizasyon
- Eşik öncesi (“prethreshold”) hastalık (Bölge II'de evre 3 PR veya bölge I'deki herhangi bir evre PR'e karşılık gelir) yokken postmenstrüel yaşı 45 haftaya ulaşması.
- PR'nin gerilemesi (Reaktivasyon ve ilerleme gösterebilecek anormal vasküler doku kalmadığından emin olunmalıdır).

Göz muayenesi öncesinde pupiller birer damla %0.5'lik siklopentolat ve %2.5'luk fenilefrin ile dilate edilir. Bu dozlar gerekirse muayeneden 30 dakika önce tekrarlanabilir.

Prematüre retinopatisinde kriyoterapi ile ilgili prospektif, randomize, çok merkezli en geniş çalışmada (CRYO-ROP) doğum ağırlığı 1251 gr'dan küçük 4099 yenidoğan incelenmiş ve bir veya iki gözde herhangi bir evredeki PR sıklığı %65.8 olarak bildirilmiştir<sup>17</sup>. Doğum ağırlığı 750 gr'dan küçük olan yenidoğanların %90'unda PR bulunurken, doğum ağırlığı 750-999 gram olanların %78'inde ve doğum ağırlığı 1000-1250 gr arasında olanların ise %47'sinde PR tespit edilmiştir. Aynı çalışmada gebelik yaşı 31 haftadan büyük olan yenidoğanların %29.5'inde ve gebelik yaşı 28-31 hafta olanların %55.3'ünde PR geliştiği bildirilirken, gebelik yaşı 27 hafta ve altında olan yenidoğanların ise %83.4'ünde PR tespit edilmiştir. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity [ETROP]), doğum ağırlığı 750 gr'ın altında olan yenidoğanların

%92.7'sinde, doğum ağırlığı 750-999 gr olanların %75.8'inde ve doğum ağırlığı 1000-1250 gr olan yenidoğanların ise %43.7'sinde PR geliştiği bildirilmiştir<sup>29,30</sup>. Doğum ağırlığı 1251 gr'dan az olan tüm yenidoğanlar için PR sıklığı %68 olarak bildirilmektedir. Gebelik yaşı 27 hafta ve altında olan yenidoğanların %89'unda PR bulunurken, 28-31 hafta gebelik yaşı olanlarda %51.7, gebelik yaşı 32 hafta ve üzerinde olan yenidoğanlarda ise %14.2 oranında PR görülmüştür. Her iki çalışmada da PR sıklığı benzer olup, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı arttıkça sıklık azalmaktadır.

Bazı yeni çalışmalarda<sup>35,36</sup>, CRYO-ROP ve ETROP çalışmalarına<sup>17,29,30</sup> göre daha düşük oranlarda PR sıklığı bildirilmiştir. Bazı başka çalışmalarda ise çok immatür ve yüksek riskli yenidoğanlarda aynı oranda, hatta daha yüksek sıklıkta PR geliştiği bildirilmektedir<sup>22,23,29,37</sup>. Bu durum, modern neonatoloji yöntemlerindeki ilerlemelere bağlı olarak ileri derecede immatür olup daha önce yaşamayan yenidoğanların sağ kalım oranlarının artması sonucu olabilir. Çalışmalardaki düşük sıklık değerleri ise çalışmaya alınan yenidoğan sayısının yetersiz veya az sayıda olmasına bağlı olabilir.

### Risk faktörleri

Prematüre retinopatisinin patofiz-yolojisinin iyi anlaşılması, retinal gelişimin farklı evrelerinde oksijen ve büyüme faktörlerinin etkilerinin anlaşılmasını kolaylaştıracaktır. Yaklaşık olarak 15. gebelik haftasında başlayan retinal vasküler gelişimde retinal damarlar, kan damarı prekürsörleri olan mezenkimal iğsi hücrelerin optik diskin etrafından dalga şeklinde büyümesiyle oluşur. Mezenkimal iğsi hücrelerin birleşmelerinin ardından endotel proliferasyonu ve kapiller damar oluşumu gerçekleşir. Prematüre bebeklerde retina immatürdür, vaskülarizasyonu tamamlanmamıştır ve retinanın nazal kısmının ora serrata'ya kadar tamamen vaskülarizasyonu yaklaşık 32. gebelik haftasını bulur. Daha geniş olan temporal kısmın vaskülarizasyonu ise genellikle 40.-42. haftalarda tamamlanır.

Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) embriyogenez sırasındaki normal anjiyogenezisde ve doğum sonrasında patolojik koşullarda retinanın anormal neovaskülarizasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. VEGF geni oksijen basıncına duyarlıdır, hipoksi durumunda VEGF transkripsiyonu uyarılırken, hiperoksi ise genel olarak VEGF transkripsiyonunu azaltmaktadır. Retinal gelişim metabolik ihtiyaçta

artışa neden olur ve gelişmekte olan retinal damarların önünde lokal rölatif (fizyolojik) bir hipoksi oluşur. Oksijen bağımlı VEGF, vasküler gelişimin bütün evrelerinde rol oynar ve oksijen bağımlı insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-I) gibi diğer bazı büyüme faktörleriyle bir arada etkili olur. VEGF, olgunlaşan avasküler retinada fizyolojik hipoksiye yanıt olarak astrositlerden ve mezenkimal iğsi hücrelerden salınır. Prematüre bebeklerde doğumdan hemen sonra ve postnatal yaşamın ilk günlerinde maruz kalınan hiperoksi, apoptozis ve aşırı kapiller regresyon ile retinal vasküler yapının bazı kesimlerinin kesintiye uğramasına ve retinanın iskemik kalmasına neden olur (Dönem I; hiperoksi-vazooobliterasyon). Bu dönemde ek oksijen uygulaması, hiperoksiyi uyarıp artırarak mevcut damarlardaki vazooobliteratif evreyi ilerletir. Gelişmekte olan retinanın metabolik ihtiyaçları arttıkça, retinanın perfüze olmayan immatür alanları daha da hipoksik hale gelip patolojik olarak VEGF'in aşırı üretimini uyarabilir ve sonuçta PR olarak bilinen retinanın anormal vaskülarizasyonu ortaya çıkar (Dönem II; hipoksi-vazoproliferasyon).

IGF-I de VEGF'ün aktivasyonunun kontrol edilmesinde rol oynamaktadır; IGF-I düşük düzeyde kalırsa damarlar gelişmez. İntrauterin olarak ikinci ve üçüncü trimesterde düzeyleri artan fetal IGF-I, başlıca plasenta tarafından üretilir. Bu nedenle oksijenden bağımsız IGF-I ve oksijene bağımlı VEGF, birbirini tamamlayıcı ve sinerjistik etki gösterir. Serum IGF-I düzeyinin düşüklüğü PR gelişimini öngörebilir, ancak IGF-I pek çok farklı dokudan salgılanmakta olup IGF-I'in serum düzeylerindeki düşüklük retinal hastalığın spesifik bir göstergesi olmaktan çok, PR riski taşıyan hasta bir bebek için genel bir gösterge olabilir. Sonuçta oksidatif bir zedeleme oluşmakta ve normal damar gelişimi engellenmektedir. Tüm bu mekanizmalar başlangıç döneminde hiperoksinin niçin bu kadar önemli olduğunu ve oksijenin düzenlediği VEGF salgılanması sonucunda nasıl vasküler duraklama/bozulma oluştuğunu açıklamaktadır<sup>38</sup>.

*Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı:* CRYO-ROP çalışmasında, eşik ("threshold") PR gelişimi için bağımsız risk faktörleri; beyaz ırk, düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşının küçük olması, çoğul gebelik ve araştırma merkezi dışında doğmuş olmak olarak belirlenmiştir<sup>39</sup>. Her ne kadar PR ile ilişkili çok sayıda faktör ilişkilendirilmişse de, düşük doğum ağırlığı

ve gebelik yaşı haricindeki faktörler üzerinde kesin görüş birliği yoktur. Son yıllarda bazı çalışmalarda PR sıklığında belirgin azalma bildirilmiştir ve risk faktörlerinin tabiatı da neonatal bakımdaki gelişmeler doğrultusunda değişiklikler göstermiştir<sup>35,36</sup>. Ancak belki de önemi değişmeyen tek risk faktörü, doğum ağırlığıdır. Günümüzde PR, çok düşük gebelik haftalarında (24-27 hafta) ve ileri derecede düşük doğum ağırlığı (<1000 gr) olan yenidoğanlarda daha sık ve daha şiddetli biçimde karşımıza çıkmaktadır<sup>40</sup>. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası PR gelişimi ile yüksek oranda ilişkili gibi görünmektedir, ancak özellikle çok immatür olan yenidoğanlarda intrauterin büyüme geriliği nedeniyle gebelik yaşının değerlendirilmesi yanıltıcı olabilir. Shah ve arkadaşları<sup>21</sup> doğum ağırlığı, maternal preeklampsi, pulmoner hemoraji, ventilasyon süresi ve devamlı pozitif basınçlı ventilasyonu, eşik PR gelişimi için esas risk faktörleri olarak bildirmişlerdir. Daha önce açıklandığı gibi gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde, daha matür yenidoğanlarda tedavi gerektiren şiddetli PR meydana geldiği de unutulmamalıdır. Bu da PR gelişiminde doğum ağırlığı ve gebelik yaşı haricinde, sosyoekonomik durum ve temel neonatal bakım olanakları gibi başka bazı faktörlerin de etkili olabileceğini göstermektedir.

*Oksijen, hipoksi, hiperoksi ve karbondioksit:* PR patogeneziyle ilgili olarak, neonatal yaşamın erken döneminde oksijen uygulaması ve hiperoksinin kanıtlanmış risklerini gösteren çok sayıda kontrollü çalışma vardır<sup>35,38,41-45</sup>. Geç dönemde (en az iki haftadan sonra) ve daha liberal neonatal oksijen uygulamasının etkilerinin araştırıldığı çok merkezli, prospektif, randomize klinik bir çalışmada eşik öncesi PR hastalığı olan yenidoğanlarda ilave oksijen tedavisinin riski ve etkinliğinin ortaya konması amaçlanmıştır<sup>44</sup>. PR gelişimi veya şiddetli (eşik) PR'e ilerleyiş oranı konvansiyonel oksijen tedavisi alan yenidoğanlarda (nabız oksimetride %89-94 satürasyon hedeflenen) %48, ek oksijen tedavisi alan yenidoğanlarda (nabız oksimetride %96-99 satürasyon hedeflenen) %41 oranında tespit edilmiş olup, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır<sup>44</sup>. Oksijen tedavisinin uygulanma süresi de PR gelişiminde uzun zamandır kabul görmüş bir risk faktörüdür. Daha kısa süreli ve daha düşük konsantrasyonlarda oksijen uygulaması

yüksek riskli hasta gruplarında PR sıklığında belirgin azalma sağlamış olup<sup>35,41</sup>, bu hipotez hâlâ geçerlidir. Eşik PR gelişiminde günümüzde yaygın olarak kabul gören teori, arteriyel oksijen düzeyinde dalgalanmalar olmasıdır<sup>42</sup>. Hiperoksi ve hipoksi arasında değişkenlik gösteren tekrarlayan oksijen değişiklikleri, artmış total ve patolojik VEGF düzeyleri ve retinal vaskülarizasyonda gecikme ile sonuçlanır<sup>43</sup>. Doğumla birlikte monitörizasyona başlama, hiperoksiden ve tekrarlayan hipoksi-hiperoksi dönemlerinden kaçınma, verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması, PR gelişimi ve sıklığının azaltılması için en önemli koruyucu faktörlerdir<sup>35</sup>.

Başka bir çalışmada, daha sonradan PR gelişen preterm bebekler PR gelişmeyen prematüre bebeklerle karşılaştırıldığında; doğumda fetal eritropoezin bir göstergesi olarak çekirdekli kırmızı küre sayılarının artmış olduğu saptanmış ve buradan hareketle uzun süren fetal hipoksi ve/veya iskeminin PR için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir<sup>45</sup>.

Prematüre retinopatisi gelişiminde hipokarbi veya hiperkarbinin rolü ile ilgili olarak birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Hipokarbi ve hiperkarbinin PR gelişme riskini artırdığı gösterilmiş<sup>46</sup>, ancak başka bir çalışmada böyle bir ilişki saptanmamıştır<sup>47</sup>.

*Büyüme faktörleri VEGF, IGF-I:* PR iki evreli bir hastalıktır; birinci evre hiperoksik damar obliterasyonu ve ikinci evre ise neovaskülarizasyon evresidir. VEGF, fizyolojik anjiyogenez için gerekli olan, mikrovasküler ve makrovasküler endotel hücreleri için güçlü bir mitojendir ve doku hipoksisi ile regüle edilir. VEGF düzeyleri retina hipoksik olduğunda yükselir, ancak oksijenizasyon arttığında azalır<sup>43</sup>. IGF-I diğer bir önemli büyüme faktörü olup, düzeyleri doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile çok yakın korelasyon gösterir. Normal damar gelişiminde anahtar rol oynar; retinal neovaskülarizasyonu, VEGF aktivitesini oksijenizasyondan bağımsız olarak kontrol ederek düzenler. PR'si olan prematüre yenidoğanların PR'si olmayan aynı yaştaki yenidoğanlarla karşılaştırıldığında daha düşük serum IGF-I düzeylerinin bulunduğu bildirilmiştir<sup>48</sup>. VEGF veya IGF-I'in doğum sonrası erken inhibisyonu normal damar gelişimini engelleyerek hastalık gelişimini uyarabilir; halbuki ikinci evrede oluşacak inhibisyon, neovaskülarizasyondan koruyucu

olabilir. Bu bilgiyle uyumlu olarak, prematüre doğumdan sonra IGF-I düzeylerindeki düşüklük retinal damar kaybı ve PR'ne neden olabilir ve IGF-I düzeylerinin düzeltilerek intrauterin dönemde bulunan düzeylere yükseltilmesi, PR'den korunmada yardımcı olabilir<sup>49</sup>. Prematüre doğumdan sonra IGF-I düzeyleri düşüklüğünün devam etmesi, PR ve diğer prematürite komplikasyonlarının gelişimi ile ilişkili olabilir<sup>50</sup>. Ayrıca PR oluşturulmuş sıçan modelinde retinoik asit uygulamasının VEGF ekspresyonunda azalma ile VEGF bağımlı retinopati ile sonuçlanan neovaskülarizasyondan korunmada etkili olduğu gösterilmiştir<sup>51</sup>.

Daha da ötesi, PR gelişimine genetik bir yatkınlık olduğu ileri sürülmektedir<sup>52</sup>. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde PR'nin eşik PR'ne ilerlemesi veya ilerleyici PR riski, VEGF üretimindeki VEGF-634, VEGF T<sup>-460C</sup> ve VEGF G<sup>+405C</sup> gibi genetik polimorfizmler ile ilişkili olabilir<sup>53,54</sup>.

**Irksal, etnik ve genetik faktörler:** PR gelişiminin genetik kontrolüne yönelik ilgi gittikçe artmaktadır<sup>52,54</sup>. Retina vaskülarizasyonunun gelişimi genetik kontrol altındadır ve bu işleyişteki yukarıda belirtilen VEGF üretimindeki genetik polimorfizm [VEGF-634, VEGF T<sup>-460C</sup> ve VEGF G<sup>+405C</sup>] gibi herhangi bir eksiklik, PR gelişimi ile bağlantılı olabilir<sup>53,54</sup>. Yang ve arkadaşları<sup>55</sup> siyah olmayan ırk, erkek cinsiyet ve "bebekler için klinik risk indeksi" ("CRIB") skorlarının yüksek olmasının cerrahi müdahale gerektirecek düzeyde PR varlığının göstergeleri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna karşın, bu hipotezin tersini iddia eden yayınlar da vardı<sup>21,56</sup>. Her ne kadar PR'nin farklı etnik gruplardaki etkileri çok ilgi çekmemiş olsa da, Vietnam<sup>22</sup> ve Hindistan<sup>14</sup> kaynaklı bazı çalışmalarda daha matür prematüre bebeklerde daha yüksek sıklık ve şiddette PR vakaları bildirilmiştir; bu durum muhtemelen yenidoğan yoğun bakım üniteleri ve uzmanların standart bakım koşullarına sahip olmamalarından kaynaklanıyor olabilir. Norrie hastalığı ve ailevi eksüdatif vitreoretinopati genlerindeki mutasyonlar gibi diğer bazı genetik faktörler de şiddetli PR ile ilişkili olabilir<sup>57-59</sup>. Ancak, bu genlerdeki mutasyonların PR ortaya çıkması ve ilerlemesindeki patojenik rolü sırrını korumaktadır.

**Steroid tedavisi:** Antenatal steroidlerin klinik kullanımı PR gelişiminden koruyucu gibi görünmektedir<sup>60</sup>, ancak akciğer hastalığına

yönelik olarak postnatal steroid kullanımının PR sıklığı üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmektedir<sup>61</sup>.

**Prostaglandin sentetaz inhibitörleri:** Patent duktus arteriyozusa yönelik olarak profilaktik indometazin kullanımının 500-1000 gr ağırlığındaki yenidoğanlarda PR gelişimi üzerine olumsuz etkisi yoktur<sup>62</sup>, ancak deneysel bir çalışmada, ibuprofenin hasar evresiyle eş zamanlı olarak uygulandığında normal retinal gelişimi etkilemeden oksijene bağlı oluşan PR'ni azalttığı gösterilmiştir<sup>63</sup>. Bununla birlikte, postnatal yaşamın ilk üç gününde profilaktik ibuprofen kullanımı, prematüre bebeklerde PR sıklığında azalma sağlamamıştır<sup>64</sup>.

**Serum bilirübin düzeyleri:** Daha önce bildirilen çelişkili klinik sonuçlara rağmen, iki adet iyi organize edilmiş prospektif çalışmada serum bilirübin düzeyleri ile PR'si arasında bir ilişki gösterilememiştir<sup>65,66</sup>.

**Erken dönemde ışıktan kaçınma:** Retinal ışık maruziyetini azaltmak için gözlük kullanımının araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada<sup>67</sup> ve başka bir metaanalizde<sup>68</sup> ışığa maruziyetin azaltılmasının PR sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir.

**Kan transfüzyonları:** Her ne kadar bir çalışmada PR ile kan transfüzyonları arasında ilişki gösterilmişse<sup>37</sup> de, bu birliktelik başka prospektif ve randomize bir çalışmada doğrulanmamıştır<sup>39</sup>.

**Rekombinan eritropoetin tedavisi:** Kümülatif rekombinan eritropoetin kullanımının PR riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir<sup>40</sup>.

**Vitamin A:** PR patogenezi oldukça karmaşıktır ve gelişmekte olan retina serbest radikallerin oksidatif zedelenmesi de patogeneze rol oynayabilir; bu nedenle A vitaminin antioksidan özelliklerinden teorik olarak yararlanılabilir. Bu bilgiyle uyumlu olarak, iki çalışmada A vitaminin plazma düzeylerindeki düşüklük PR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur<sup>69,70</sup>. Haftada üç kez 10.000 IU intramüsküler A vitamini verilen ileri derecede düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda eşik PR sıklığı belirgin olarak azalmıştır<sup>71</sup> ve PR'si ile ilgili verilerin değerlendirildiği üç çalışmadan yapılan bir metaanalizde, A vitamini desteği uygulanan yenidoğanlarda PR sıklığının azalma eğiliminde olduğu öne sürülmüştür<sup>72</sup>.

**Vitamin E:** E vitamini desteği ile ilgili randomize çalışmalardan yapılan metaanalizlerde çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakma kriterlerine

göre çelişkili sonuçlar bildirilmektedir<sup>73,74</sup>. Halihazırda, PR gelişimini önleme amaçlı E vitamini desteği önerilmemektedir, hatta bu uygulama nekrotizan enterokolit gelişme riskini artırmaktadır.

**Inositol:** Serum inositol düzeylerindeki düşüklük, PR sıklığında artış ile ilişkilidir<sup>75</sup>.

**Diğer (öne sürülen) risk faktörleri:** Bronkopulmoner displazi<sup>76</sup>, serebral palsy<sup>77</sup>, postnatal yetersiz kilo alımı<sup>78</sup>, sepsis<sup>79</sup>, maternal preeklampsi<sup>21,80</sup>, çoğul gebelik<sup>81</sup> ve inotropik ajana (mizoguchi, allegaert) ihtiyaç duyulması gibi diğer bazı risk faktörlerinin PR gelişimine katkıda bulunduğu iddia edilmiştir. Ancak, bu faktörlerin PR için bağımsız birer risk faktörü mü, yoksa immatüritenin başka göstergeleri mi olduğu belli değildir.

### Tedavi

Eşik ("threshold") hastalık durumunda kriyoterapinin, kalıcı görme kaybına ilerlemeyi azaltmada etkili olduğu CRYO-ROP çalışmalarında gösterilmiştir<sup>82-85</sup>. İndirekt oftalmoskop vasıtasıyla lazer kullanımı, PR'de periferal retinanın ablasyonunda kriyoterapiye alternatif olarak lazer fotokoagülasyon kullanımını mümkün kılmıştır<sup>86</sup>. Diod lazer tedavisi kriyoterapi kadar etkilidir ve günümüzde ilk tercih edilen tedavi yöntemi olarak kriyoterapinin önüne geçmiştir. Kriyoterapi şiddetli PR'de belirgin düzelme sağlasa da, %100 tedavi edici değildir; tedaviden on yıl sonra gözlerin %45'i ancak 6/60 veya daha az görür<sup>85</sup>. Yüksek riskli gözlerin daha erken evrede tedavi edilmesi, prognozu daha iyileştirmiştir<sup>29</sup>. Bu çalışmanın (ETROP)<sup>29</sup> yayınlanmasından sonra yeniden düzenlenen ve günümüzde kabul gören tedavi kriterleri aşağıdaki gibidir:

Eşik ("Threshold") PR (CRYO-ROP çalışmasındaki tanımlama)<sup>82</sup>: "Plus" hastalık varlığında bölge I veya II'de en az beş devamlı veya sekiz kümülatif saat kadranı evre 3 PR varlığı.

Eşik öncesi ("Prethreshold")-tip 1 (ETROP çalışmasındaki tanımlama)<sup>29</sup>: Bu gözlerde oldukça aktif PR vardır ve erken tedavi düşünülmelidir.

- Bölge I'de "plus" hastalık ile beraber herhangi bir evrede PR.
- Bölge I'de "plus" hastalık olsun veya olmasın evre 3 PR.
- Bölge II'de "plus" hastalık ile beraber evre 2 veya 3 PR.

Eşik öncesi ("Prethreshold")-tip 1 (ETROP çalışmasındaki tanımlama)<sup>29</sup>: Bu gözler tip 1 eşik öncesi hastalığa veya eşik hastalığa ilerleme göstermedikçe, konservatif olarak takip edilebilir.

- Bölge I'de "plus" hastalık olmaksızın evre 1 veya 2 PR.
- Bölge II'de "plus" hastalık olmaksızın evre 3 PR.

Tedavi aralığı en fazla iki haftadır ve eşik hastalık belirlendikten sonra en erken sürede, (2-3 gün içinde) tedavi uygulanmalıdır.

### KAYNAKLAR

- Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Ret Eye Res* 2001; 20: 799-821.
- Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 690-697.
- Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 906-912.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The natural outcome of premature birth and retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 903-912.
- Kivlin JD, Biglan AW, Gordon RA, et al. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) Cooperative Group. Early retinal vessel development and iris vessel dilatation as factors in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 150-154.
- Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats D. Childhood blindness. *J AAPOS* 1999; 3: 26-32.
- Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 716-722.
- Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 227-232.
- 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.
- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2: 48-50.
- The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-1134.
- Muñoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 498-504.
- Kocur I, Kuchynka P, Rodni S, Baráková D, Schwartz EC. Causes of severe visual impairment and blindness in children attending schools for the visually handicapped in the Czech Republic. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1149-1152.



14. Gopal L, Sharma T, Shanmugam M, et al. Surgery for stage 5 retinopathy of prematurity: the learning curve and evolving technique. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 101-106.
15. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 781-789.
16. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000; 106: 1070-1079.
17. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628-1640.
18. Brown MS, Baron AE, France EK, Hamman RF. Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 143-149.
19. Blair BM, O'halloran HS, Pauly TH, Stevens JL. Decreased incidence of retinopathy of prematurity, 1995-1997. *J AAPOS* 2001; 5: 118-122.
20. Mathew MR, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies? *Eye* 2002; 16: 538-542.
21. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 169-178.
22. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40: 208-212.
23. Larsson E, Carle-Petreluis B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmstrom G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1122-1126.
24. Mayet I, Cockinos C. Retinopathy of prematurity in South Africans at a tertiary hospital: a prospective study. *Eye* 2006; 20: 29-31.
25. Delpont SD, Swanepoel JC, Odendaal PJ, Roux P. Incidence of retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants born at Kalafong Hospital, Pretoria. *S Afr Med J* 2002; 92: 986-990.
26. Yanovitch TL, Siatkowski RM, McCaffree M, Corff KE. Retinopathy of prematurity in infants with birth weight  $\geq 1250$  grams-incidence, severity, and screening guideline cost-analysis. *J AAPOS* 2006; 10: 128-134.
27. Mutlu FM, Altınsoy Hİ, Mumcuoğlu T, et al. Frequency and risk factor analysis for retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* (accepted).
28. United Nations Development Programme (UNDP). Human Development Report, 2004. <http://hdr.undp.org/reports> (last accessed November 22, 2006).
29. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial: revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1684-1696.
30. 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.
31. Quinn GE. What do we do about ROP in larger birth weight babies? *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1072-1073.
32. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol* 2003; 120: 1470-1476.
33. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117: 572-576.
34. 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.
35. 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.
36. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Mackinnon H, Davey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 933-935.
37. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H; EpiBel Study Group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 239-242.
38. Fielder AR, Posner EJ. Neonatal ophthalmology. In: Rennie JM (ed). *Robertson's Textbook of Neonatology*. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 835-850.
39. Shaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *THA Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology* 1993; 100: 230-237.
40. Akkoyun İ, Oto S, Yılmaz G, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 449-453.
41. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 445-448.
42. 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.
43. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated oxygen fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004; 10: 512-520.
44. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295-310.

45. 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.
46. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassur Y, Ben-Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983; 72: 159-163.
47. Brown DR, Milley JR, Ripepi UJ, et al. Retinopathy of prematurity. Risk factors in a five-year cohort of critically ill premature neonates. *Am J Dis Child* 1987; 141: 154-160.
48. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 140-144.
49. Smith LE. IGF-I and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005; 88: 237-244.
50. Hellström A, Engström E, Hard 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.
51. Özkan H, Duman N, Kumral A, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced retinal neovascularization by retinoic acid in experimental retinopathy of prematurity. *Physiol Res* 2006; 55: 267-275.
52. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 118: 1858-1863.
53. Vannay A, Dunai G, Banyasz I, et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2005; 57: 396-398.
54. Cooke WI, Drury JA, Mountford R, Clark D. Genetic polymorphisms and retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1712-1715.
55. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 253-261.
56. Tadesse M, Dhanireddy R, Mittal M, Higgins RD. Race, candida sepsis, and retinopathy of prematurity. *Biol Neonate* 2002; 81: 86-90.
57. Hutcheson KA, Paluru PC, Bernstein SL, et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 2005; 14: 501-508.
58. Hiraoka M, Berinstein DM, Trese MT, Shastry BS. Insertion and deletion mutations in the dinucleotide repeat region of the Norrie disease gene in patients with advanced retinopathy of prematurity. *J Hum Genet* 2001; 46: 178-181.
59. Downey LM, Keen TJ, Roberts E, Mansfield DC, Bamashmus M, Inglehearn CF. A new locus for autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy maps to chromosome 11p12-13. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 778-781.
60. Console V, Gagliardi L, De Giorgi A, De Ponti E. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997; 68: 75-79.
61. Haroon Parupia MF, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2001; 21: 242-247.
62. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 1966-1972.
63. Sharma J, Barr SM, Geng Y, Yun Y, Higgins RD. Ibuprofen improves oxygen-induced retinopathy in a mouse model. *Curr Eye Res* 2003; 27: 309-314.
64. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1945-1949.
65. Hosono S, Ohno T, Kimoto T, et al. No clinical correlation between bilirubin levels and severity of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; 39: 151-156.
66. Milner JD, Aly HZ, Ward LB, El-Mohandes A. Does elevated peak bilirubin protect from retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *J Perinatol* 2003; 23: 208-211.
67. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1572-1576.
68. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD0000122.
69. Inder TE, Graham PJ, Winterbourn CC, Austin NC, Darlow BA. Plasma vitamin A levels in the very low birth weight infant: relationship to respiratory outcome. *Early Hum Dev* 1998; 52: 155-168.
70. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MT. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 111: 269-277.
71. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 2003; 142: 656-661.
72. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD000501.
73. Raju TK, Langenberg P, Bhutani V, et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997; 131: 844-850.
74. Law MR, Wijewardene K, Wald NJ. Is routine vitamin E administration justified in very low-birthweight infants? *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 442-450.
75. Friedman CA, McVey J, Borne MJ, et al. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37: 79-86.

76. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; 21: 21–26.
77. Pennefather PM, Tin W. Ocular abnormalities associated with cerebral palsy after preterm birth. *Eye* 2000; 14: 78–81.
78. 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.
79. Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, Morrow AL, Shults J. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight ( $\leq 1000$  g) neonates? *Pediatrics* 2000; 105: 1036–1040.
80. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214: 131–135.
81. Watts P, Adams GG. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye* 2000; 14: 330–333.
82. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity (preliminary results). *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471–479.
83. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 195–204.
84. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 $\frac{1}{2}$  year outcome-structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 339–344.
85. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcome at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1110–1118.
86. Clark DJ, Hero M. Indirect diode laser treatment for stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye* 1994; 8: 423–426.