

Prematüre Retinopatisinde Klinik Seyir, Tedavinin Değerlendirilmesi ve İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Retinopathy of Prematurity; Risk Factors, Prognosis and Treatment

Sibel Kocabeyoğlu, Sibel Kadayıncılar, Bora Eldem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi (ROP) sıklığını, ilişkili risk faktörlerini, tedavi ve izlem sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 1999-Eylül 2004 tarihleri arasında kliniğimizde izlenen 405 prematüre bebeğin kayıtları retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastaların 379'u hastanemiz yenidoğan bakım ünitesinde izlenmiş, 26'sı dış merkezlerden gönderilmiştir. Eşik veya eşikaltı evreye ulaşan bebeklere diod laser fotokoagülasyon ve/veya kriyoterapi, evre IV-V'e cerrahi tedavi uygulanmıştır.

Sonuçlar: Takip edilen 405 bebeğin 88'inde (%21,72) prematüre retinopatisi saptanmıştır. İlk muayenede retinopati 18 gözde evre I (%10,4), 67 gözde evre II (%38,72), 82 gözde evre III (%47,39), 6 gözde evre IV-V (%3,46) düzeyinde bulunmuştur. Evre II'de 34 göze, evre III'te 47 göze indirekt diod laser, eşik hastalık saptanan 10 göze ve eşik hastalığa ilerleme gözlenen 4 göze kriyoterapi, evre IV'e ilerleyen 3 göze skleral çökertme, ilk muayenede evre IV-V tespit edilen 2 göze Pars Plana Vitrektomi (PPV) uygulanmıştır.

Tartışma: Serimizde düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı, mekanik ventilatör tedavisi ve çoğul gebeliğin prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Etkin tarama, düzenli izlem ve uygun tedavi prematüre retinopatisinde kalıcı hasarların önlenmesinde gereklidir. (*Türk J Ophthalmol 2011; 41: 128-32*)

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı

Summary

Purpose: To evaluate the prevalence, related risk factors, treatment and follow-up results in cases of retinopathy of prematurity (ROP).

Material and Method: Medical records of 405 premature infants who attended our clinic between August 1999 and September 2004 were retrospectively screened. Among these patients, 379 infants were followed up in our neonatology unit and 26 were referred to us from other clinics. Indirect diode laser photocoagulation and/or cryotherapy were performed when prethreshold or threshold ROP was detected. Surgery was performed in stage IV-V ROP.

Results: ROP was detected in 88 out of 405 infants (21.72%). At the first examination, stage I ROP was detected in 18 eyes (10.4%), stage II - in 67 eyes (38.72%), stage III - in 82 eyes (47.39%), and stage IV-V - in 6 eyes (3.46%). Indirect diode laser photocoagulation was applied to 34 eyes with stage II and in 47 eyes with stage III ROP. Ten eyes with threshold ROP and 4 eyes which progressed to threshold ROP were treated with cryotherapy. Scleral buckling was performed in 3 eyes that progressed to stage IV ROP. At the first examination, 2 eyes with stage IV-V ROP were treated with pars plana vitrectomy (PPV).

Discussion: In our series, the most important risk factors for development and progression of ROP were found to be low birth weight, low gestational age, mechanical ventilation and multiple pregnancy. Effective screening, follow-up and appropriate treatment are important for prevention of permanent damage and unfavorable outcome in ROP. (*Türk J Ophthalmol 2011; 41: 128-32*)

Key Words: Retinopathy of prematurity, low birth weight, low gestational age

Giriş

Prematüre retinopatisi (ROP) düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonu ile karakterize, etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Prematüre retinopatisi halen çocukluk çağı körlük nedenleri arasında başta gelenlerden bir tanesidir. İlk olarak 1942'de prematüre bebeklerde lens arkasında fibroblastik bir kitle tespit edilmiş ve bu tablo retrolental fibroplazi olarak tanımlanmıştır¹. İlerleyen yıllarda bu tablonun neovaskülarizasyon ve buna ikincil komplikasyonlar ile kendisini gösteren bir vasküler retinopati olduğu ortaya konmuştur.

Prematüre retinopatisi gelişiminde birçok risk faktörünün suçlanmasına rağmen en önemli iki risk faktörü düşük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığıdır.

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen ve dış merkezlerden refere edilmiş prematüre bebeklerde retinopati sıklığı, ilişkili risk faktörleri, tedavi ve izlem sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ağustos 1999-Eylül 2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri yenidoğan bakım ünitesinden 379, tedavi amaçlı dış merkezlerden gönderilen 26, toplam 405 prematüre bebek çalışmaya alınmıştır.

Prematüre retinopatisi taramasına postnatal⁴⁻⁶ haftada başlanmıştır. Hastalara %2,5'lik fenilefrin (Mydrin, Alcon, ABD) ve %0,5'lik siklopentolat (Sikloplejin, Abdi İbrahim, Türkiye) ile pupilla dilatasyonu sağlandıktan sonra ışık ile ön segment muayenesi, ardından indirekt oftalmoskop ve 20 dioptri mercek ile fundus muayenesi yapılmıştır. Prematüre retinopatisi saptanan bebekler haftada bir, saptanmayanlar 2 haftada bir retina damarlanması tamamlanana kadar izlenmişlerdir. Bulgular uluslararası prematüre retinopatisi sınıflamasına uygun olarak kaydedilmiştir.^{2,3}

Bebeklere ait bulgular retrospektif olarak incelenmiştir. Bebekler doğum ağırlığına göre 1000gr ve altı, 1001-1250 gr, 1251-1500 gr ve 1500 gr üstü olmak üzere 4

Tablo 1. Prematüre retinopatili bebeklerde evrelere göre dağılım

ROP 88 hasta %21,72	Evre-I	Evre-II	Evre-III	Evre-IV-V
HÜTF	7 göz	45 göz	66 göz	3 göz
%16,35	%5,78	%37,19	%54,54	%2,47
DIŞ	11 göz	22 göz	16 göz	3 göz
MERKEZ	%21,15	%42,30	%30,76	%5,76

ROP: Prematüre retinopatisi
HÜTF: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

gruba, gestasyon yaşına göre 28 hafta ve altı, 29-32 hafta, 33 hafta ve üstü olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Risk faktörleri olarak düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı, mekanik ventilatör tedavisi, kan transfüzyonu, sepsis, hiperbilirubinemi, sürfaktan tedavisi, intraventriküler kanama, maternal preeklampsi, maternal diyabet, çoğul gebelik değerlendirmeye alınmıştır. İstatistiksel değerlendirmede Ki-kare ve İndependent t testleri kullanılmıştır.

Bulgular

Takip edilen 405 bebeğin gestasyon yaşları 23-34 hafta arasında, ağırlıkları 600-1800 gr arasında değişmekte olup gestasyon yaşına göre 100'ü 28 hafta ve altında, 226'sı 29-32 hafta arasında, 79'u 33 hafta ve üzerinde, doğum ağırlığına göre 85'i 1000 gr ve altında, 64'ü 1001-1250 gr arasında, 107'si 1251-1500 gr arasında, 149'u 1500 gr üstünde olarak bulunmuştur. Takip edilen 405 bebeğin 88'inde (%21,72), HÜTF'de doğan 379 bebeğin 62'sinde (%16,35) prematüre retinopatisi saptanmıştır. HÜTF'de prematüre retinopatisi saptanan 7 gözde evre I (%5,79), 45 gözde evre II (%37,19), 66 gözde evre III (%54,09), 3 gözde evre IV-V (%2,47) retinopati bulguları izlenmiştir. Dış merkezden tedavi amaçlı gönderilen bebeklerde 11 gözde evre I (%21,15), 22 gözde evre II (%42,30), 16 gözde evre III (%30,76), 3 gözde evre IV-V (%5,76) retinopati saptanmıştır (Tablo 1).

Prematüre retinopatisi saptanan bebeklerin gestasyon yaşına göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir. Ortalama gestasyon yaşı ROP saptanmayanlarda 31,02±2,32 hf, ROP saptananlarda 28,31±2,14 hf olarak bulunmuştur. Gestasyon yaşı azaldıkça retinopati gelişim sıklığının anlamlı olarak arttığı görülmüştür (p<0,001, independent t test).

Prematüre retinopatisi saptanan bebeklerin doğum ağırlıkları Tablo 3'te verilmiştir. Ortalama doğum ağırlığı ROP saptanmayanlarda 1497,5±395,9 gr, ROP saptananlarda 1104,27±270,25 gr olarak bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığı ile retinopati gelişim sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,001, independent t test).

Tablo 2. Gestasyon yaşına göre retinopati sıklığı

≤28 hf	29-32 hf	≥33 hf
49 hasta	36 hasta	3 hasta
%55,6	%40,9	%3,4

Tablo 3. Doğum ağırlığına göre retinopati sıklığı

≤1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	>1500 gr
41 hasta	25 hasta	17 hasta	5 hasta
%46,5	%28,4	%19,3	%5,6

Takiplerde evre I retinopati saptanan 18 gözden 3'ünde evre II'ye ilerleme görülmüştür. Evre II'de 34 göze, evre III'te 47 göze diod laser, eşik hastalığa ilerleme görülen 4 göze ve eşik hastalık saptanan 10 göze kriyoterapi yapılmıştır. Ablasyon tedavisi uygulanan 91 gözden 58'inde (%63,7) plus hastalık saptanmış, zon 1'de 21 göze (%23,07), zon 2'de 70 göze (%76,9) tedavi uygulanmıştır. Ablasyon tedavisine rağmen evre IV'e ilerleyen 3 göze skleral çökertme uygulanmış olup ablasyon tedavisi ile %96,7 oranında başarı elde edilmiştir. İlk muayenede evre IV-V tespit edilen 2 göze pars plana vitrektomi, izlem süresinde katarakt gelişen 6 göze lensektomi ve ön vitrektomi yapılmıştır.

Hiperbilirubinemi, mekanik ventilatör tedavisi, sepsis, kan transfüzyonu, intraventriküler kanama, sürfaktan tedavisi, çoğul gebelik, maternal preeklampsi, maternal diabetes, indüksiyon gebeliği gibi risk faktörlerinin prematüre retinopatisi gelişimi üzerindeki etkisi araştırılmıştır (Tablo 4). Düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı dışında mekanik ventilatör tedavisi ve çoğul gebeliğin prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri olduğu bulunmuştur ($p<0,05$, Ki-kare test).

Tartışma

Yapılan çalışmalarda prematüre retinopatisi için en önemli risk faktörlerinin serimizde de olduğu gibi düşük gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığı olduğu saptanmıştır.⁴⁻⁷ Prematüre retinopatisi gelişme sıklığı ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir. CRYO-ROP çalışmasında⁸ 1250gr altı ve 31 haftanın altındaki 4009 bebekte bu oran %65,8, Gupta ve ark.'larının⁹ yaptığı çalışmada %21,7, ülkemizde ise Gezer ve ark.¹⁰ tarafından %26,4, Altunbaş ve ark.¹¹ tarafından %31,6 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda retinopati sıklığı %21,72 oranında bulunmuştur.

Tablo 4. Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri

Risk Faktörleri	Hasta sayısı (ROP-)	Hasta sayısı (ROP+)	p değeri
Hiperbilirubinemi	112	38	0,212
Mekanik ventilatör	48	41	0,000*
Sepsis	17	5	1,000
Kan transfüzyonu	21	6	1,000
İntraventriküler kanama	18	7	0,454
Sürfaktan tedavisi	58	24	0,72
Çoğul gebelik	51	33	0,000*
Maternal preeklampsi	28	10	0,535
Maternal diabetes	20	5	1,000

*İstatistiksel olarak anlamlı (Ki-kare test, $p<0,05$)

Palmer ve ark.'larının¹² 2699 bebeği içeren çalışmasında evre I %25,2, evre II %21,2, evre III %18,3 oranında, ülkemizde Bozkurt ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada evre I %50,0, evre II %20,0, evre III %25,0, evre IV %5,0 oranında, Conrath ve arkadaşlarının¹⁴ yaptığı çalışmada evre I %6,4, evre II %2,2, evre III %0,6, evre IV %0,2, Gupta ve arkadaşlarının⁹ yaptığı çalışmada evre I %23,1, evre II %46,2, evre III-IV %15,3 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda evre I ROP %10,4, evre II %38,7, evre III %47,3, evre IV-V %3,4 oranında bulunmuştur. Prematüre retinopatisi sıklığı 1000gr ve altında %46,5, 1001-1250gr arasında %28,4, 1251-1500gr arasında %19,3, 1500gr üzerinde %5,6 olarak bulunmuştur. Palmer ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada bu oranlar 1000 gr altında %81,6, 1001-1250 gr arası %46,9, Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (13) 1000gr altında %63,6, 1001-1500 gr arası %26,8, 1500gr üzerinde %9,1, Altunbaş ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada 1000gr altında %78,9, 1001-1250 gr arasında %47,2, 1251-1500 gr arasında %28,5, 1500 gr üzerinde %12,6 olarak bulunmuştur. Kliniğimizde sonuçlarında görüldüğü gibi doğum ağırlığı azaldıkça özellikle 1000 gr altındaki doğumlarda prematüre retinopatisi sıklığı artmaktadır.

Palmer ve arkadaşlarının¹² yaptığı çalışmada prematüre retinopatisi sıklığı 28 haftanın altında %80, 28-31 hafta arasında %60, Fielder ve arkadaşlarının¹⁵ çalışmasında 32 haftanın altında %67,2, 32 haftanın üzerinde %26, Gezer ve arkadaşlarının¹⁰ yaptığı çalışmada 28 haftanın altında %59, 29-32 hafta arasında %24,3, 33 hafta ve üzerinde %6,8 oranlarında bulunmuştur. Kliniğimizdeki çalışmada bu oranlar 28 hafta ve altında %55,6, 29-32 hafta arasında %40,9, 33 hafta ve üzerinde %3,4 olarak bulunmuştur. Kliniğimizde yapılan çalışmada ve diğer çalışmalarda gestasyon yaşı azaldıkça özellikle de 28 haftanın altında prematüre retinopatisi sıklığının belirgin olarak arttığını görmekteyiz.

Prematüre retinopatisi gelişiminde düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon yaşı dışında oksijen tedavisi, kan transfüzyonu, sepsis, hiperbilirubinemi, intraventriküler kanama, sürfaktan tedavisi, bronkopulmoner displazi, apne, anemi, kandidemi, maternal preeklampsi, maternal diabetes, çoğul gebelik, koryoamniyonit gibi faktörlerin de etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁻²⁰ Bu faktörler ile retinopati gelişimi arasında ilişki kurulmaya çalışılmış, ancak bunların retinopatiye neden olabileceği gibi prematüriteye ikincil de ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.¹⁹

Oksijen tedavisi retinopati gelişiminde etkili olan önemli bir risk faktörüdür. Yenidoğanda retinanın normal diferansiyasyonu sırasında ilerleyici oksijen eksikliğinin damarlarda anjiogenezisi indükleyen kimyasal medyatörler salabileceği ve tedavi amaçlı oksijen desteğinin retinal vaskülarizasyonu uyardığı belirtilmiştir.²¹ Retinopati-

nin şiddeti ile oksijen tedavisinin süresi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur.¹⁶ Ancak oksijen, hastalığın gelişiminde tek başına etkili faktör değildir ve oksijen almayan bebeklerde de retinopati görülebilmektedir.

STOP ROP²² çalışmasında destekleyici oksijen tedavisinin eşik öncesi hastalığındaki etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış, %89-%94 saturasyonun amaçlandığı konvansiyonel oksijen tedavisi alan 325 infant ile %96-%99 saturasyonun amaçlandığı destekleyici tedavi alan 324 infantta 3 aylık eşik hastalığa ilerleme izlendiğinde konvansiyonel grupta %48, destekleyici grupta %41 olarak bulunmuş olup destekleyici tedavinin eşik öncesi hastalığa ilerleme riskini artırmadığı söylenmiştir.

Liu ve arkadaşlarının²³ 1600 gr altında 159 prematürede yaptıkları çalışmada retinopati oranı %36,48, 1000 gr altında %59,46 oranında bulunmuştur, en önemli risk faktörlerinin 1000 gr altında düşük doğum ağırlığı, intra-ventriküler kanama, sepsis, glukokortikoid veya dopamin kullanımı olduğu saptanmış ve vitamin E desteğinin retinopati gelişimini azalttığı söylenmiştir. Holmstrom²⁴ düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon yaşı dışında bronkopulmoner displazinin prematüre retinopatisi gelişiminde etkili olduğunu bildirmiş ayrıca maternal risk faktörlerini değerlendirmiş ve gebelik öncesinde esansiyel hipertansiyon varlığının belirleyici risk faktörü olduğunu belirtmiştir²⁵. Kliniğimizdeki çalışmada düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı, mekanik ventilatör tedavisi ve çoğul gebeliğin prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri olduğu görülmüştür.

Kriyoterapi 1972'den beri kullanılmakta olan etkin bir ablasyon yöntemidir.

CRYO-ROP çalışmasına göre tedavi gerektiren eşik hastalık tanımı zon 1 veya 2'de plus bulgusu ile birlikte 5 bitişik veya değişik bölgelerde toplam 8 saat kadranını kaplayan evre III retinopati olarak yapılmıştır. Kriyoterapi için uygun görülen zaman eşik hastalık tespitinden sonraki ilk 72 saat olarak belirtilmiştir.⁸

Diod/Argon laser fotokoagülasyon, indirekt oftalmoskoplara monte edilebilen laserlerin geliştirilmesinden sonra oldukça yaygınlaşmıştır. Kriyoterapiye göre bebekte daha az rahatsızlık hissi oluşturmakta, manüplasyon ihtiyacı daha az olmakta, daha az inflamasyon ve sistemik soruna yol açmakta, zon 1'deki retinopatide daha etkili olmakta, kriyoterapi ile ulaşılması zor alanlara daha kolay müdahale edilebilmektedir. Ancak ön segment iskemisi, katarakt, kornea yanığı, iritis gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.²⁶ CRYO-ROP grubunun yaptığı çalışmada zon 1 eşik hastalıkta kriyoterapi sonuçlarına bakıldığında %75 etkin sonuç alınmadığı görülmüştür.⁸ Axer-Siegel ve arkadaşlarının²⁷ zon 1 ve arka zon 2 eşik hastalıkta yaptıkları çalışmada laser tedavisi ile % 85,4 başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Kriyote-

rapı ve laser tedavileri kıyaslandığında eşik hastalıkta birbirlerine eş değerde etkinliğe sahip oldukları gözlenmiştir.^{26,29} Son yıllarda prematüre retinopatisinde "erken tedavi" üzerinde durulmaktadır. ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında bilateral yüksek riskli eşik öncesi hastalığı olan infantların bir gözüne ablasyon tedavisi uygulanmış, diğer gözleri kontrol gubu olarak alınmıştır. Görme keskinliği ve retinanın yapısal değişiklikleri 6 ve 9. aylarda değerlendirilmiş, sonuçta erken tedavi ile görme keskinliğinde %19'dan %14'e, istenmeyen yapısal değişikliklerde %15'ten %9'a düşüş olduğu saptanmıştır.³⁰ Kliniğimizde ablasyon tedavisine rağmen 3 gözde evre IV-V'e ilerleme görülmüş ve cerrahi uygulanmıştır. Ablasyon tedavisi ile %96,7 oranında başarı elde edildiği görülmüştür.

Sonuç olarak prematüre bebeklerde retinopati gelişimi açısından birçok faktör suçlanmakla birlikte bu çeşitli faktörlerin genel durumu bozuk bebeklerde veya yoğun bakım ünitelerinde almış oldukları tedavi ile de ilişkili olması nedeniyle bu faktörlerin kesin olarak saptanması güçtür. Düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı, mekanik ventilatör tedavisi, çoğul gebelik belirgin risk faktörleri olup özellikle 1500 gr altında ve 32 hafta altın-da doğan bebeklerde etkin tarama, düzenli takip ve uygun tedavi prematüre retinopatisinin kalıcı hasarlarının önlenmesinde gereklidir.

Kaynaklar

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Am J Ophthalmol. 1942;25:203-4.
2. Committee for the classification of retinopathy of prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 1984;106:471-9.
3. Patz A. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol. 1987;105:906-12.
4. Ng YK, Fielder AR, Shaw DE, Levere MI. Epidemiology of retinopathy of prematurity. Lancet. 1988;2:1235-8.
5. Kinsey VE, Jacobus JT, Hemphill F. Retrolental fibroplasia: cooperative study of Retrolental fibroplasia and the use of oxygen. Arch Ophthalmol. 1956;56:481-547.
6. Mahashwari R, Kumar H, Paul VK, Singh M, Deorari AK, Tiwari HK. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in New Delhi. National Med J India. 1996;9:211-4.
7. Charan R, Dogram R, Gupta A, Nonarang A. The incidence retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. Indian J Ophthalmol. 1995;43:123-6.
8. Cryotherapy for retinopathy of prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity; preliminary results. Arch Ophthalmol. 1988;106:471-9.
9. Gupta VP, Dalival U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J. Retinopathy of prematurity, risk factors. Indian J Pediatr. 2004;71:887-92.
10. Gezer A, Sezen F, Şerifoğlu I, Karaçorlu M. Management of retinopathy of prematurity with cryotherapy. Eur J Ophthalmol. 1999;9:49-52.
11. Altunbaş HH, Kır N, Ovalı T, Dağoğlu T. Prematüre retinopatisi: klinik seyir ve risk faktörleri. Turk J Ophthalmol 2002;32:286-90.

12. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Philips CL, Schaffer DB, Tung B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98:1628-40.
13. Bozkurt N, Anveriazar M, Ögüt MS, Kazokoğlu H, Bavbek T, Özek E. Prematüre retinopatisi, risk faktörleri ve takip sonuçları. *Türk J Ophthalmol*. 1999;29:149-56.
14. Conrath JG, Hadjadj EJ, Forzano O, et al. Screening for retinopathy of prematurity :results of a retrospective 3 year study of 502 infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2004;41:31-4.
15. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye (Lond)*. 1992;6:233-42.
16. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia; a report of the cooperative study. *Pediatrics*. 1977;60:655-68.
17. Clark C, Gibbs JA, Maniello R, Outerbridge EW, Aranda JV. Blood transfusion: a possible risk factor in retrolental fibroplasia. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:537-9.
18. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, Pai S, cosby C, Jackson KL. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1986;102:1-6.
19. Shohet M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassur Y, Ben Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics*. 1983;72:159-63.
20. O'Keefe M, Kafil Hussain N, Flitcroft I, Lanigan B. Ocular significance of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:357-9.
21. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Eng J Med*. 1994;331:1480-7.
22. Supplemental therapeutic oxygen for pretreshold retinopathy of prematurity (STOP – ROP), a randomized, controlled trial I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:295-310.
23. Liu PM, Fang PC, Huang CB, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600g. *Am J Perinatol*. 2005;22:115-20.
24. Holmstrom G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity-a population- based study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:204-7.
25. Holmstrom G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity-a population- based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;65:628-35.
26. Shalev B, Farr A, Repka MX. Randomized Comparison of Diode laser versus cryotherapy for treshold retinopathy of prematurity; seven years outcome. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:76-80.
27. Axer-Siegel R, Snir M, Cotlear D, et al. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1383-6.
28. Banach MJ, Berinstein DM. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmology*. 2001;12:164-70.
29. Davis AR, Jackson H, Trew D, McHugh JD, Aclimandos WA. Transscleral diode laser in the treatment of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 1999;13:571-6.
30. Good WV. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233-48.