

Prematüre Retinopatisi: Klinik Seyir ve Risk Faktörleri

Hasan Hüseyin Altunbaş (*), Nur Kır (**), Tunç Ovalı (**), Türkan Dağoğlu (***)

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde takip edilen prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi (PR) sıklığı ve gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini saptamak.

Gereç ve Yöntem: Haziran 1997- Kasım 2000 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Yenidoğan Ünitesi başta olmak üzere çeşitli kliniklerden kliniğimize gönderilen 236 prematüre bebeğin takipleri gerçekleştirildi. Takipler sırasında bebeklere ait risk faktörleri kayıt edildi.

Bulgular: Takip edilen 236 prematüre bebeğin 75 (%31.8) tanesinde prematüre retinopatisi gelişti. Prematüre retinopatisi saptanan 75 bebekten 27 (%36.0) tanesi evre I, 21 (%28.0) tanesi evre II, 24 (%32.0) tanesi evre III ve 3 (%4.0) tanesi evre IV-V idi. Takiplerde PR gelişen bebeklerden 18 tanesine ait 31 gözde (%20.7) eşik hastalık gelişti ve kriyoterapi uygulandı. Daha önce belirlenen risk faktörleri arasında yapılan çok değişkenli istatistik incelemesi sonucu düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı ve kan transfüzyonunun PR gelişiminde etkili risk faktörleri olduğu saptandı.

Sonuç: Günümüzde çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artmasıyla daha sık görülen prematüre retinopatisinin kalıcı görsel hasar oluşturmasını önleyebilmek için retinopati gelişiminde risk oluşturan faktörlerin iyi tanınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, risk faktörleri

SUMMARY

Retinopathy of Prematurity: Clinical Course and Risk Factors

Purpose: To investigate the incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and risk factors associated with its development in premature infants followed up in our clinic.

Materials and Methods: Two hundred and thirtysix infants who were primarily referred from the Obstetrics and Gynecology Department between June 1997- November 2000 were followed up. Risk factors were recorded.

Results: ROP developed in 75 infants (31.8%) out of 236 premature infants. The distribution of ROP according to its stages was as follows: 27 infants (36.0%) stage I, 21 (28.0%) stage II, 24 (32.0%) stage III and 3 (4.0%) stage IV-V. 31 eyes (20.7%) of 18 infants with ROP advanced to threshold disease and cryotherapy was applied. Among previously determined risk factors of ROP low birth weight, low gestational age and blood transfusion were shown to be the most important with multiple variable statistical test.

(*) Asist. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D.
(**) Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D.
(***) Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Yeni Doğan Ünitesi

Conclusion: With increased survival rate of low gestational weight premature infants the incidence of ROP also increased. For prevention of permanent visual loss associated with ROP risk factors should be well known.

Key Words: Retinopathy of prematurity, risk factors

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) retinanın damarsal bozukluğu sonucu yenidoğan bebeklerde oluşan proliferatif vitreoretinopatidir (1). Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı körlük nedenlerinin en önemlilerinden biridir (2).

Hastalık ilk defa Terry tarafından 'prematüre bebeklerde bilateral körlüğe neden olan lens gerisinde anormal fibroelastik doku ve kan damarı büyümesi' olarak tanımlanmıştır (3).

Prematüre retinopatisi gelişmesine yol açan en önemli risk faktörü, gestasyonel yaş ve doğum tartısı ile belirlenen immatüredir. Bu iki önemli risk faktörü dışında çok sayıda risk faktörünün suçlanmasına karşın hastalıkta esas neden akut fazda retinada oluşan lokal iskemi ve buna bağlı olarak gelişen neovaskülarizasyondur. Kronik fazda ise membran oluşumları sonucu retina dekolmanı gelişebilir.

Bu çalışmada; kliniğimizde takip edilen prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi sıklığı ve gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran 1997-Kasım 2000 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Yenidoğan Ünitesi esas olmak üzere çeşitli kliniklerden kliniğimize gönderilen 236 prematüre bebeğin, prematüre retinopatisi gelişimi yönünden takipleri gerçekleştirildi.

Bebekler muayene edilmeden 1 saat önce, 15'er dakika ara ile üçer defa damlatılan %1'lik tropikamid ve %2.5'lik fenilefrin ile pupillalar genişletildi. Muayeneye geçmeden önce oksibuprokain (Benoxinate %0.4) damlatılarak topikal anestezi sağlandı. Kapak spekulumu takıldıktan sonra binoküler indirekt oftalmoskop ile 20 ya da 28 dioptrilik lens kullanılarak önce ön segment daha sonra fundus muayenesi gerçekleştirildi. Bulgular uluslararası prematüre retinopatisi sınıflamasına uygun kaydedildi (4,5).

İlk muayene sırasında prematüre retinopatisi saptanmayan ancak retina damarlanması tamamlanmamış bebekler 2-4 hafta ara ile, evre 1 ya da 2 prematüre retinopatisi saptanan bebekler ise 1-2 hafta ara ile vasküla-

rizasyon tamamlanıncaya kadar ya da eşik hastalık riski atlatılıncaya kadar takip edildi. Evre 3 prematüre retinopatisi saptanan bebekler ise haftada iki kez eşik hastalık gelişimi yönünden takip edildi.

Takipler sırasında eşik hastalık saptanan bebeklere 72 saat içerisinde gerekli anestezi konsültasyonu gerçekleştirildikten sonra genel anestezi altında kriyoterapi uygulandı. Postoperatif topikal antibiyotik ve sikloplejin verilen bebekler retina damarlanması tamamlanıncaya kadar takip edildi.

Doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi sıklığını daha iyi belirleyebilmek amacı ile olgular 1000 gr'dan hafif olanlar, 1001-1250 gr. arası olanlar, 1251-1500 gr. arası olanlar ve 1500 gramdan daha ağır olanlar olmak üzere dört gruba ayrıldı. Aynı sebeple gestasyon yaşları da, 28 haftadan daha küçük olanlar, 29-32 hafta arası olanlar ve 33 hafta ve daha üzeri olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Takipler sırasında bebeklere ait oksijen kullanımı, mekanik ventilasyon, sepsis, kan transfüzyonu, intraventriküler hemoraji, hiperbilirubinemi, sürfaktan tedavisi, maternal preeklampsi, patent duktus arteriosus, apne ve çoğul doğum varlığı olarak belirlenen risk faktörleri kaydedildi.

Çalışmada istatistik olarak independent T testi, Fischer, Pearson ki-kare ve lojistik regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Takip edilen 236 bebekten 122 (%51.6) tanesi kız, 114 (%48.4) tanesi erkekti. Ortalama doğum ağırlığı 1477±361 (670-2800) gram, ortalama gestasyon yaşı 31.3±2.1 (25-37) hafta idi. Takip edilen 236 bebeğin 75 (%31.8) tanesinde çeşitli evrelerde prematüre retinopatisi geliştiği görüldü.

Prematüre retinopatisi saptanan 75 bebekten 27 (%36.0) tanesi evre I, 21 (%28.0) tanesi evre II, 24 (%32.0) tanesi evre III ve 3 (%4.0) tanesi evre IV ve V idi (Tablo 1).

Prematüre retinopatisi gelişen bebeklerin doğum ağırlığına göre dağılımı tablo 2'deki gibiydi.

Doğum ağırlığı arttıkça prematüre retinopatisinin anlamlı olarak azaldığı görüldü ($\chi^2=42.50$, $p<0.001$).

Tablo 1. Prematüre retinopatili bebeklerde evrelere göre dağılım

Evre	Bebek sayısı	%
Evre I	27	36.0
Evre II	21	28.0
Evre III	24	32.0
Evre IV-V	3	4.0
Toplam	75	100.0

Tablo 2. Doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi sıklığı

Doğum ağırlığı (gr)	Bebek sayısı	PR sayısı*	%
< 1000	19	15	78.9
1001-1250	36	17	47.2
1251-1500	78	30	38.5
>1500	103	13	12.6
Toplam	236	75	31.8

*Prematüre retinopatisi gelişen bebek sayısı

Prematüre retinopatisi gelişen bebeklerin gestasyon yaşına göre dağılımı tablo 3'teki gibiydi.

Gestasyon yaşı arttıkça prematüre retinopatisinin anlamlı derecede azaldığı görüldü ($\chi^2=41.52$, $p<0.001$).

Takiplerde prematüre retinopatisi gelişen 75 bebeğin 18 tanesine ait 31 gözde (%20.7) eşik hastalık gelişti ve kriyoterapi uygulandı. Kriyoterapi uygulanan bebeklerin ortalama gestasyon yaşı 29 ± 2.1 (25-33) haftaydı. Bu bebeklerden 3 tanesinin doğum ağırlığının 1500 gr. üzerinde olduğu görüldü.

Kriyoterapi uygulanan 31 gözün 25 (%80.7) tanesinde prematüre retinopatisi tamamen gerilerken, 6 (%19.3) tanesi evre IV-V'e ilerledi. Gerileme görülen 25 gözün 17 (% 54.9) tanesinde sekel oluşmazken, 8

Tablo 3. Gestasyon yaşına göre prematüre retinopatisi sıklığı

Gestasyon yaşı (hafta)	Bebek sayısı	PR sayısı*	%
<28	27	19	70.4
29-32	136	51	37.5
≥ 33	73	5	6.8
Toplam	236	75	31.8

*Prematüre retinopatisi gelişen bebek sayısı

(%25.8) tanesinde maküler ektopi, damar düzleşmesi gibi bulgular gelişti.

Kriyoterapi uygulanan ve doğum ağırlığı 1500 gr. üzerinde olan 3 bebeğin hepsinde 6-13 gün süre ile oksijen tedavisi, 2 tanesinde intraventriküler hemoraji, 1 tanesinde sepsis ve 1 tanesinde kan transfüzyonu hikayesi mevcuttu.

Daha önce belirlenen ve takipler sırasında kaydedilen risk faktörlerinin prematüre retinopatisi gelişimi üzerindeki etkisi araştırıldı. Bu amaçla Pearson ki-kare testi ile her bir risk faktörünün prematüre retinopatisi gelişimi üzerindeki etkisi saptandı (Tablo 4).

Prematüre retinopatisi gelişmesine anlamlı olarak etki eden risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Böylece birbirleriyle ilişkili faktörler arasında prematüre retinopatisi gelişiminde esas etkili faktörler saptandı (Tablo 5).

Lojistik regresyon analizine göre serimizde prematüre retinopatisi gelişimini arttıran esas risk faktörleri düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı ve kan transfüzyonu olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde prematüre retinopatisi konusunda pek çok çalışma yapılmasına karşın, hastalığın patogenezi ve patogenezi etkileyen risk faktörleri tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda prematüre retinopatisi için en önemli risk faktörünün gestasyon yaşı ve doğum tartısı ile belirlenen immatürite olduğu saptanmıştır (6,7,8).

Tablo 4. Prematüre retinopatisi gelişimine etki eden risk faktörleri

Risk faktörü	χ^2	p
Oksijen tedavisi	29.73	0.001
Sepsis	22.30	0.001
Kan transfüzyonu	56.41	0.001
İntraventriküler hemoraji	12.94	0.001
Hiperbilirubinemi	8.68	0.03
Sümfaktan tedavisi	0.15	0.69
Maternal preeklampsi	0.14	0.90
Patent duktus arteriosus	0.49	0.48
Apne	28.77	0.001
Çoğul doğum	0.13	0.71

Tablo 5. Lojistik regresyon analizine göre prematüre retinopatisi riskini artıran faktörler

	OO*	Güvenlik aralığı (%95)		P
		En düşük	En yüksek	
Doğum ağırlığı	6.744	1.510	9.057	0.05
Gestasyon yaşı	10.642	2.801	13.270	0.005
Oksijen tedavisi	3.579	0.934	13.714	0.06
Sepsis	1.654	0.628	4.353	0.30
Kan transfüzyonu	19.600	4.526	84.884	0.0001
İntraventricüler hemoraji	3.253	0.948	11.164	0.06
Hiperbilirubinemi	1.080	0.248	4.706	0.91
Apne	1.566	0.639	3.839	0.32

*OO: Olabilirlik Oranı (Odds ratio)

Şimdiye kadar prematüre retinopatisi sıklığı üzerinde bir çok araştırma yapılmış ve değişik sonuçlar bildirilmiştir. Clark(9) prematüre retinopatisi sıklığını 1500 gr. altındaki bebeklerden oluşan çalışmada %51 olarak bildirirken, Darlow(10) benzer özellikleri taşıyan çalışmada prematüre retinopatisi sıklığını %21 olarak saptamıştır. Ülkemizde ise bu oran Karadeniz ve ark.(11) tarafından %27.8, Gezer ve ark.12 tarafından %26.4 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda prematüre retinopatisi sıklığı %31.6 olarak bulundu. Çalışmamızda prematüre retinopatisi sıklığının benzer kriterlere göre oluşturulan diğer çalışmalara göre nisbeten daha yüksek olmasının sebebinin, İstanbul Tıp Fakültesi dışında çeşitli evrelerde prematüre retinopatisi gelişen, takip ve tedavi amacı ile kliniğimize gönderilen bebekler olabileceği düşüncesindeyiz.

Palmer(13) 2699 prematüre bebeği içeren geniş çaplı araştırmasında prematüre retinopatisi gelişen bebeklerin %25.2'sinin evre I, %21.2'sinin evre II, ve %18.3'ünün evre III olduğunu bildirmiştir. Karadeniz ve ark(11) yaptıkları çalışmada prematüre retinopatisi gelişen bebekleri %16.4 evre I, %30.0 evre II, %50.9 evre III ve %2.7 evre IV-V olarak bildirirken, Bozkurt ve ark.(14) yaptıkları çalışmada bu oranları sırası ile %50.0, %20.0, %25.0, ve %5.0 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda prematüre retinopatisi saptanan 75 bebeğin %36'sı evre I, %28'si evre II, %32'si evre III ve %4'ü evre IV-V olarak bulundu. Serimizde diğer serilere oranla evre III prematüre retinopatisi sıklığının nisbeten daha yüksek olması, yukarıda da belirtildiği gibi kliniğimiz dışından eşik hastalık tanısı konarak tedavi amacı ile gönderilen bebekler olabileceği kanısındayız.

Çalışmamızda prematüre retinopatisi sıklığı 1000 gr. altındaki bebeklerde %78.9, 1001-1250 gr. arasındaki bebeklerde %47.2, 1251-1500 gr. arasındaki bebeklerde %38.5 ve 1500 gr. üzerindeki bebeklerde %12.6 olarak bulundu. Palmer(13), 750 gr. altındaki bebeklerde prematüre retinopatisi sıklığını %90, 750-999 gr. arasında %78.2, 1000-1251 gr. arasında ise %46.9 olarak bildirmiştir. Gezer ve ark.(12) 125 prematüre bebekten oluşan çalışmada 1000 gr. altındaki bebeklerde prematüre retinopatisi riskini %80, 1001-1250 gr. arasında %34.3 ve 1251-1500 gr. arasında %16.8 olarak bildirirken Bozkurt ve ark.(14) 1000 gr. altındaki bebeklerde %63.6, 1001-1500 gr. arasında %26.8 ve 1500 gr. üzerinde %9.1

olarak bildirmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi diğer çalışmalarda da doğum ağırlığı arttıkça prematüre retinopatisi sıklığının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir.

Gestasyon yaşına göre prematüre retinopatisi sıklığı değerlendirildiğinde, Fielder ve ark.(15) 32 hafta altında doğan bebeklerde %67.2, 32 hafta ve üzerinde ise %26.0 oranında prematüre retinopatisi geliştiğini bildirirken Clark ve ark.(9) gestasyon yaşı 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde prematüre retinopatisi saptamamışlardır. Ülkemizde Gezer ve ark.(12) prematüre retinopatisi sıklığını 28 haftadan küçük bebeklerde %59.0, 29-32 hafta arasında doğan bebeklerde %24.3, 33-36 hafta arasındaki bebeklerde ise %6.8 olarak bildirirken, Özcan ve ark.(16) 29 haftadan küçük bebeklerde %16.0, 30-33 hafta arasındaki bebeklerde %17.0 ve 34-37 hafta arasındaki bebeklerde %6.0 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda gestasyon yaşı 28 hafta ve daha küçük bebeklerde prematüre retinopatisi sıklığı %70.4, 29-32 hafta arasındaki bebeklerde %37.5 ve 33 hafta ve üzeri olanlarda %6.8 olarak bulundu. Özcan ve ark.'nin(16) yaptıkları çalışmada gestasyon yaşı ile prematüre retinopatisi arasında anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen çalışmamızda ve diğer çalışmalarda gestasyon yaşı arttıkça prematüre retinopatisi sıklığının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Prematüre retinopatisi ile ilgili yapılan çalışmalarda doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı ile ilgili farklı oranlar, bu faktörlerin en önemli faktörler olmakla birlikte hastalığın etyolojisinde tek etkili faktör olmadığını düşündürmektedir.

Prematüre retinopatisi gelişiminde düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı, oksijen tedavisi, hipoksi, kan transfüzyonu, intraventricüler hemoraji, apne, sep-

sis, hiperkarbi ve hipokarbi, patent duktus arteriozus, prostoglandin düzensizliği, asidoz, metil ksantin tedavisi, bronkopulmoner displazi, anemi, pnömotoraks, perinatal asfiksi, uzamış total parenteral besleme ve maternal preeklampsi gibi pek çok risk faktörü suçlanmaktadır (17,18,19). Bu faktörlerin çoğunun genel durumu kötü bebeklerde bulunması ya da değişik hastalıklar nedeni ile uygulanan tedavi ile ilişkili olması nedeniyle prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörlerinin saptanması zordur. Örneğin apne periyotları gelişen bebeklerde tedavide metil ksantin kullanılmakta ve her iki faktörde prematüre retinopatisi gelişiminde suçlanmaktadır. Çalışmalarda, tek değişkenli istatistik analizlerinin çeşitli risk faktörleri arasındaki karşılıklı ilişkileri kontrol edememesi nedeniyle çok değişkenli regresyon analizleri kullanılmaktadır. Seiberth(20) 402 bebekten oluşan çalışmasında 38 muhtemel risk faktörünü lojistik regresyon analizi ile değerlendirmiş, düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı, 7 gün ve daha fazla süreyle mekanik ventilasyon uygulanması, kan transfüzyonu ve sürfaktan tedavisinin prematüre retinopatisi gelişiminde etkili olduğunu savunmuştur. Holmstrom(21) ise 257 bebekten oluşan çalışmasında lojistik regresyon analizi ile düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı, ve bronkopulmoner displazi varlığının prematüre retinopatisi gelişiminde etkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda yapılan tek değişkenli analizler sonucunda düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı, oksijen tedavisi, sepsis, kan transfüzyonu, intraventriküler hemoraji gelişimi, hiperbilirubinemi ve apne ile prematüre retinopatisi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu faktörler arasında prematüre retinopatisi gelişimine esas olarak etki eden faktörleri saptamak amacı ile lojistik regresyon analizi uygulandı ve düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşı ve kan transfüzyonunun prematüre retinopatisi gelişiminde etkili esas faktörler olduğu görüldü.

Sonuç olarak, günümüzde çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artmasıyla daha sık görülen prematüre retinopatisinin kalıcı görsel hasar oluşturmasını önleyebilmek için retinopati gelişiminde risk oluşturan faktörlerin iyi tanınması gerekmektedir. Bu amaçla, doğum ağırlığı 1500 gr. veya gestasyon yaşı 32 haftanın altındaki ve doğum ağırlığı 1500 gr. üzerinde olup risk faktörleri bulunan prematüre bebeklerde rutin tarama programları uygulanmalı, erken tanı ve tedavi ile körlük gelişimi önlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Foss R: Chronic retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1985; 92: 563-574
2. Mc Namara JA, Tasman W: Retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990; 3: 413-427
3. Terry TL: Extreme prematurity and fibroelastic overgrowth of persistent vascular sheath behind crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 203-204
4. Committee for the classification of retinopathy of prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-1134
5. Committee for a classification of late stages of retinopathy of prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 906-912
6. Petersen RA, Hunter DG, Mukai S: Retinopathy of prematurity. Ch. 224 Vol 4. In: *Principles and practise of Ophthalmology*. Albert D.M., Jabobiecs F.A. eds. W.B. Saunders Company Philadelphia. 1994, pp. 2799-2812
7. Samancı N, Ovalı F, Dağoğlu T, Karaçorlu M, Karadeniz Ş: Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde retinopatinin sıklığı ve tedavisi: Üç yıllık tarama sonuçları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996; 39: 613-621
8. Keith CG, Doyle LW: Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1995; 95: 42-45
9. Clark DI, O'Brien C, Weindling AM, Saeed M: Initial experience of screening for retinopathy of prematurity *Arc. Dis. Child.* 1992; 67: 1233-1236
10. Darlow BA: Incidence of retinopathy of prematurity in New Zeland. *Arc. Dis. Child* 1988; 63: 1083-1087
11. Karadeniz Ş, Karaçorlu M: Prematür retinopatisi için tarama kriterleri ne olmalıdır? *T. Oft. Gaz.* 1996; 26: 275-279
12. Gezer A, Sezen F, Şerifoğlu I, Karaçorlu M: Management of retinopathy of prematurity with cryotherapy. *Eur J Ophthalmol* 1999; 9: 49-52
13. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al: Incidence and early course of retinopathy of prematurity *Ophthalmolgy* 1991; 98: 1628-1640
14. Bozkurt N, Anveriazar M, Öğüt MS, Kazokoğlu H, Bavek T, Özek E: Prematüre retinopatisi, risk faktörleri ve takip sonuçları. *TOG* 1999; 29: 149-156
15. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J: Natural history of retinopathy of prematurity: A prospective study *Eye* 1992; 6: 233-242
16. Özcan A, Soylu M, Demircan N, Satar M, Narlı N: Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *TOG* 1997; 27: 290-294
17. Lucey JF, Dangman BA: A reexamination of the role oxygen inretrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984; 73: 82-96
18. Shohet M, Reisner SH, Krikler R, et al: Retinopathy of prematurity: Incidence and risc factors. *Pediatrics* 1983; 72: 159-163
19. Hamer ME, Mullen PW, Ferguson JG, et al: Logistic analysis of risc factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 1-6
20. Seiberth V, Linderkamp O: Risc factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214: 131-135
21. Holmstrom G, Broberger U, Thomassen P: Neonatal risc factors for retinopathy of prematurity -a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 204-207