

Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları

Retinopathy of prematurity in our neonatal intensive care unit, incidence, risk factors and outcome

Erhan ÖZBEK¹, Ferah GENEL¹, Füsun ATLIHAN¹, İlke GÜNGÖR¹, Rana MALATYALI¹,
Jale MENTEŞ², Tülin BERK³

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı İzmir

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen bebeklerde retinopati gelişme sıklığı, risk faktörleri ile erken izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prematüre Servisi'nde Ocak 2005-Mayıs 2006 tarihleri arasında izlenen 179 prematüre olgu retinopati açısından prospektif olarak takip edildi. Olguların ilk oftalmolojik muayeneleri postnatal 4-6. haftalarda, lokal anestezi altında hastanemizin aynı göz hekimi tarafından yapıldı. Olgular doğum ağırlıkları ve gestasyonel yaşlarına göre sınıflandırılarak risk faktörleri belirlendi. evre 1 retinopati saptanan olguların izlemine hastanemizde devam edildi, evre 2 ve daha ileri hastalık bulgusu saptanan olgular Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı veya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından takip edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların 103'ü (%57.5) erkek, 76'sı (%42.5) kız olup, 101'i (%56.4) normal spontan yol ile doğurtulmuştu. Olguların doğum ağırlıkları 650-2.400 g, doğum haftaları 24-37 hafta arasındaydı. Çalışmaya alınan olguların 65'inde (%36.3) çeşitli evrelerde ROP (prematüre retinopatisi) saptandı. Olguların %58.4'ünde evre 1, %12.4'ünde evre 2, %27.7'sinde evre 3 ve %1.5'inde evre 5 ROP tespit edildi.

Sonuç: 1.500 g ve 31 haftadan büyük bebeklerde de cerrahi tedavi gerektiren ROP görülmesi (% 20) doğum ağırlığı ve gestasyon haftası sınırlaması olmaksızın tüm riskli prematürelerin ROP açısından taranması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Retinopati, prematürite

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the incidence, risk factors and the early outcomes of ROP in premature infants followed up in our Neonatal Intensive Care Unit.

Methods: One and hundred seventy nine premature cases with retinopathy of prematurity who were hospitalized in Dr. Behçet Uz Children's Health and Diseases Training and Research Hospital Premature Intensive Care Unit between January 2005-May 2006 were included in this study. The first ophthalmologic examination of the cases was performed at the postnatal 4-6 weeks under local anesthesia by an ophthalmologist. The cases were classified according to their birth weights and gestational ages. The follow-up of the patients with stage 1 retinopathy was conducted in our hospital while, patients with grade 2 or higher were referred to Ege University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology and Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Ophthalmology.

Results: One hundred and three cases (57.5%) were male while 76 cases (42.5%) were female. The birth weights ranged between 650 to 2400 gr and gestational weeks at delivery from 24 to 37 weeks. Totally 65 cases (36.3%) were in various grades of ROP (retinopathy of prematurity): 58.4% in grade I, 12.4% in 2, 27.7% in 3 and 1.5% in grade 5, respectively.

Conclusion: Requirement of surgical treatment of ROP in newborns with birth weights of 1500 grams and gestational ages of more than 31 weeks (20%), also necessitates screening of all prematures at high risk as for ROP.

Key words: Retinopathy, prematurity

Alındığı tarih: 19.04.2011

Kabul tarihi: 26.04.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Dr Erhan Özbek, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

GİRİŞ

Prematüre Retinopatisi (PR), erken doğan bebeklerde görülen, immatür retina damarlarının anormal proliferasyonu sonucu gelişen ve patogenezi tam aydınlanmamış bir hastalıktır. Patogenezi en iyi bilinen faktörler oksijen tedavisi ve immatürite olmasına karşın, kan transfüzyonu, RDS (Respiratuvar Distres Sendromu) gelişimi, perinatal asfiksi, sepsis, intraventricüler kanama, apne atakları, asidoz gibi pek çok risk faktörü retinopati gelişiminden sorumlu tutulmaktadır ⁽¹⁻³⁾. Bu çalışmada prematüre servisimizde izlenen bebeklerde PR sıklığı, ağırlığı, risk faktörleri ve izlem sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prematüre Servisi'nde Ocak 2005-Mayıs 2006 tarihleri arasında izlenen 179 prematüre olgu PR açısından prospektif olarak takip edildi. Olguların ilk oftalmolojik muayeneleri postnatal 4-6. haftalarda, lokal anestezi altında aynı göz hekimi tarafından yapıldı. Muayeneden yaklaşık bir saat önce gözlere 15 dk. ara ile %2.5 fenilefrin ve %0.5 tropikamid damlatılarak midriyazis sağlandı. Pediatrik spekulum, skleral depressör ve +20 dioptrilik lens kullanılarak binoküler indirekt oftalmoskop ile fundus değerlendirmesi yapıldı.

Olguların retina bulguları uluslararası sınıflandırma kriterlerine göre şiddeti, yerleşimi, tutulum alanı (boyutu) ve plus hastalığın olup olmaması göz önüne alınarak değerlendirildi ^(4,5). Olgular doğum ağırlıkları ve gestasyonel yaşlarına göre sınıflandırılarak risk faktörleri belirlendi. Olguların göz muayeneleri bulgularına göre 1-2 hafta ara ile tekrarlandı, evre 1 retinopati saptanan olguların izlemine hastanemizde devam edildi, evre 2 ve daha ileri hastalık bulgusu saptanan olgular Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı veya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından takip edildi. Evre 3 ve plus hastalık

bulgusu saptanan hastalara lazer fotokoagülasyon uygulandı, diğer hastaların takibine retina vaskülarizasyonları tamamlanana kadar devam edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 11.5 paket programı ile ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların 103'ü (%57.5) erkek, 76'sı (%42.5) kız olup, 101'i (%56.4) normal spontan vajinal yol ile doğurtulmuştu. Olguların doğum ağırlıkları 650-2.400 g, doğum haftaları 24-37 hafta arasındaydı (Tablo 1,2). Çalışmaya alınan olguların 65'inde (%36.3) çeşitli evrelerde PR saptandı. Olguların %58.4'ünde evre 1, %12.4'ünde evre 2, %27.7'sinde evre 3 ve %1.5'inde evre 5 retinopati tespit edildi (Tablo 3). PR gelişimi yönünden risk faktörleri değerlendirildi (Tablo 4). Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile PR gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel

Tablo 1. Olguların doğum ağırlıklarına göre dağılımı.

Doğum ağırlığı	Bebek sayısı	%
1.000 g ve altı	15	8.4
1.001-1.250 g	34	19
1.251-1.500 g	73	40.8
1.500 g ve üstü	57	31.8

Tablo 2. Olguların gestasyonel yaşa göre dağılımı.

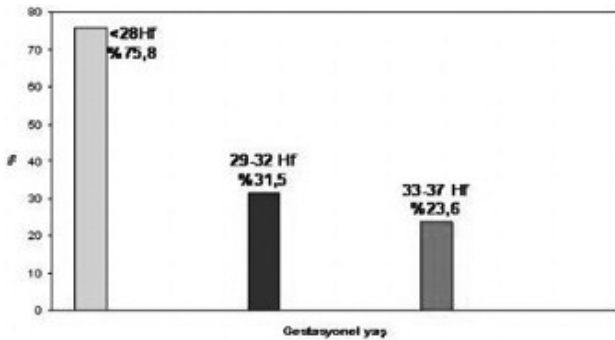
Gestasyonel yaş	Bebek sayısı	%
28 hafta ve altı	29	16.2
29-32 hafta	95	53.1
33-37 hafta	55	30.7

Tablo 3. Olguların doğum ağırlıklarına göre dağılımı.

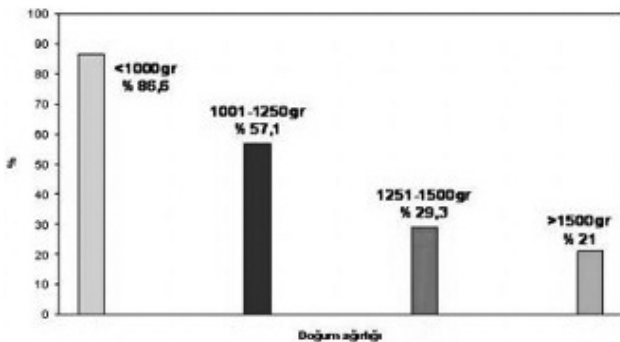
Evre	Bebek sayısı	%
Evre 1	38	58.4
Evre 2	8	12.4
Evre 3	18	27.7
Evre 4	-	-
Evre 5	1	1.5

Tablo 4. Prematüre retinopatisi saptanan ve saptanmayan olguların risk faktörleri yönünden karşılaştırılması.

Risk faktörleri	Retinopati (+)	Retinopati (-)	p
Gestasyon haftası	30.06±2.9	32.1±2.1	<0.0001
Doğum ağırlığı (g)	1286.6±316.1	1564.2±345.5	<0.0001
Oksijen uygulama süresi (gün)	14.7±12.0	3.4±4.4	<0.0001
Asfiktik doğum	%41.5	%14.2	<0.005
Patent duktus arteriosus	%9.2	%15.7	0.624
İntrakraniyal hemoraji	%36.9	%32.4	0.302
Kan transfüzyonu	%92.3	%52.6	<0.0001
Respiratuar distres sendromu	%33.8	%10.5	<0.0001

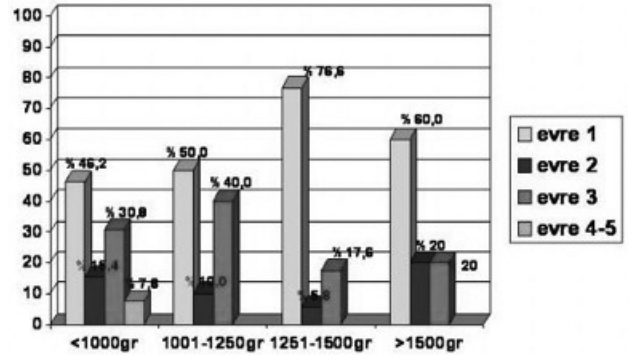


Şekil 1. Gestasyon yaşlarına göre retinopati oranları.



Şekil 2. Doğum ağırlıklarına göre retinopati oranları.

olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$), (Şekil 1,2). Gestasyonel yaşı 28 haftanın altında olan olgularda PR %75.8, 29-32 hafta arası olgularda %31.5 ve 33-37 hafta arası olgularda %23.6 oranında izlendi. Doğum ağırlığı 1.000 g altı olgularda %86.6, 1.001-



Şekil 3. Doğum ağırlıklarına göre retinopatili olguların evrelerine göre dağılımı.

Tablo 5. Retinopatili olgularda tedavi.

Evre	Bebek sayısı	Lazer fotokoagülasyon	Vitrektomi
1	38	-	-
2	8	1 (%12.5)	-
3	18	18(%100)	1(%5.5)
5	1	1(%100)	-
Toplam	65	20(%30.7)	1(%1.5)

1.250 g arası olgularda %57.1, 1.251-1.500 g arası olgularda %29.3 ve 1.500 g üzeri olgularda %21 oranında PR saptandı. PR saptanan olguların evreleri ile doğum ağırlıklarına göre dağılımları değerlendirildiğinde, evre 5 PR'nin sadece 1.000 g altındaki bebeklerde ve %7.6 oranında saptandığı görüldü. Ancak, evre 3 PR saptanan olguların üçünün doğum ağırlığı 1.500 g'dan fazla ve ikisinin gestasyon haftası 32 hafta idi (Şekil 2,3)

Asfiktik doğum öyküsü, kan transfüzyonu uygulaması, RDS varlığı, oksijen tedavisi verilme süresi retinopati olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu (p değeri). Patent duktus arteriosus varlığı ve intrakraniyal hemoraji gelişimi ile PR gelişimi arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4).

PR saptanan olgularımızın %30.7'sine lazer fotokoagülasyon uygulandı (Tablo 5). PR saptanan olgularımızdan evre 1 ve 2 olanlar retina vaskülarizasyonları tamamlanincaya dek izlendi. Evre 2 olup plus hastalık bulgusu taşıyan bir hastamıza lazer fotokoagülasyon uygulandı. Evre 3 olan 18 hastanın tümüne

lazer fotokoagülasyon uygulandı, bunlardan 4'ü (%22.3) tam olarak iyileşirken bir tanesi izlemde evre 4b'ye ilerledi ve bu hastaya vitrektomi uygulandı, kalan 13 hastanın izleminde lazer fotokoagülasyonun etkili olduğu saptandı ve takibe devam edildi. Olgularımızın sadece bir tanesinde (%1.5) evre 5 PR saptandı bu hastanın vitreoretinal cerrahiden fayda görmeyeceği düşünülerek girişim yapılmadı. Olgularımızın hiçbirinde eşik hastalık gelişmedi, retina vaskülarizasyonu tamamlanan olgular göz polikliniğimizde ambliyopi ve refraksiyon kusurları açısından kontrole alındılar.

TARTIŞMA

Retinal vasküler gelişim gestasyonel 15. haftada başlamakta, nazal retinada 32-36, temporal retinada ise 40. gestasyonel haftada tamamlanmaktadır. Retinopati riskli prematürelere en önemli sorunlardan biridir ve potansiyel olarak kalıcı görme kaybı ve körlüğe neden olabilen, ancak uygun ve zamanında yapılan tarama ve tedavi ile önlenilebilen bir hastalıktır. American Academy of Pediatrics, Academy of Ophthalmology ve American Academy of Pediatric Ophthalmology kriterlerine göre 1.500 g ve altında veya 30 haftadan erken doğumlarda veya 1.500 g'ın üzerinde olup, risklerin eşlik ettiği durumlarda PR yönünden rutin tarama uygulanmasını önermektedir (6). Tarama doğumdan sonraki 4-6. haftada veya post-konsepsiyonel 31-33. haftada yapılmaktadır.

Gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığı ile belirlenen immatürite en önemli risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı hastane ve ülkelerden PR sıklık ve şiddetine yönelik çok geniş dağılım aralığında sonuçlar bildirilmektedir. Randomize çok merkezli geniş bir çalışma olan Cryotherapy for Retinopathy of prematurity (CRYOROP) grubunun çalışmasında 1.251 g'dan küçük 4.099 yenidoğanın değerlendirilmesinde herhangi bir evredeki PR sıklığı %65.8 olarak bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 750 g'dan küçük olan bebeklerin

%90'ında, 750-999 g olanların %78'inde ve doğum ağırlığı 1.000-1.250 g arasında olanların %47'sinde çeşitli derecelerde PR saptanmıştır (7). Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) çalışmasında 26 merkezden 1.251 g altı 6.998 yenidoğanda PR sıklığı %68 olarak saptanmış ve doğum ağırlıklarına göre PR sıklığı ilk çalışma ile benzer bulunmuştur (8).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da prematüre olgularda bildirilen PR oranları merkezler arasında farklılık göstermektedir. Kavuncuoğlu ve ark. (9) 170 prematüre olguda PR sıklığını %17.6 olarak tanımlamışlardır. Öner ve ark.'nın (10) çalışmasında takip edilen 306 prematüre olguda %20.9 oranında PR bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 1.500 g üzeri bebeklerde PR %5.8 iken 1.000 g altı bebeklerde %89.2 olarak saptanmıştır. PR evrelerine göre dağılım ise evre 1 %76.5, evre 2 %20.3, evre 4-5 %3.2 olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm prematüre olgularda %36.3 oranında çeşitli evrelerde PR saptandı. PR gelişimi ile gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki saptanarak doğum ağırlığı 1.500 g üzeri olgularda PR sıklığı %21 iken, 1.000 g altı olgularda %86.6 olarak belirlendi. Evre 1 %58.4, evre 2 %12.4, evre 3 %27.7 ve evre 5 %1.5 olarak saptandı.

Çalışmamızdaki PR oranı (%36.3) diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında yüksektir. Çalışmamızda saptanan yüksek PR oranlarının sebebi olarak, hastanemizin bütün Ege bölgesinde doğan çeşitli sorunları sebebiyle diğer merkezlerde izlenemeyen yüksek riskli prematürelere izleyen bir merkez olmasına bağlıyoruz. PR gelişiminde risk faktörleri olarak çok sayıda faktör tanımlanmış olmakla birlikte, düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşı dışındaki faktörler üzerine kesin fikir birliği yoktur. Hiperoksi, hipoksi ve oksijen durumunda dalgalanmanın, hiperkarbi ve hipokarbi epizodlarının retinal damarlarda hasarlanmaya yol açtığını gösteren çok sayıda kontrollü çalışma mevcuttur (11-16). Retinal damarların gelişiminde vasküler endotelial büyüme faktörünün yanı sıra insülin benzeri büyüme faktörü gibi mediatörlerin de

önemli rolleri olup, bunların PR patogenezinde yer aldıkları gösterilmiştir (17,18). PR'nin şiddeti ile oksijen tedavisinin süresi arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak, oksijen almayan bebeklerde de PR görülmesi tek başına etkili bir faktör olmadığını ortaya koymaktadır. Periventriküler ve intraventriküler kanama, apne, sepsis, asidoz, bronkopulmoner displazi, anemi, kan transfüzyonu, hiperbilirubinemi, E vitamini eksikliği sorumlu tutulan diğer risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (1,14,19-21). Çalışmamızda asfiktik doğum öyküsü, kan transfüzyonu uygulaması, RDS varlığı, oksijen tedavisi verilme süresi retinopatili olgularda anlamlı olarak yüksek bulunurken, patent duktus arteriozus varlığı ve intrakraniyal hemoraji gelişimi ile retinopati'si arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Tedavide kriyoterapi ve diod lazer fotokoagülasyon, avasküler periferik retina alanlarının ablasyonu amacıyla uygulanmaktadır. CRYO-ROP çalışmasına göre tedavi gerektiren eşik hastalık, zon 1 veya 2'de plus bulgusu ile birlikte beş bitişik veya değişik bölgelerde toplam sekiz saat kadranını içeren evre 3 retinopatinin varlığıdır. Tedavide eşik hastalık tespitinden sonraki ilk 72 saat içinde kriyoterapi uygulamasının kalıcı görme kaybına ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir. Kriyoterapi uygulanmayanların %45, uygulananların ise %26'sında görme keskinliği 3.5 yıllık izlem sonrasında 20/200'ün altında tespit edilmiştir (22-25). Fotokoagülasyon, indirekt oftalmoskoplara monte edilebilen laserlerin geliştirilmesinden sonra yaygın kullanıma girmiş ve kriyoterapi kadar etkin bulunmuştur. Bebekte daha az rahatsızlık oluşturmaması, kriyoterapi ile ulaşılması güç alanlara müdahale edilebilmesi nedeniyle günümüzde ilk tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir. Retina dekolmanı gelişen olgularda ise skleral çökeltme ve vitrektomi uygulanmaktadır. Patogenezin daha iyi anlaşılır hale gelmesi ile gelecekte anti vasküler endotelial büyüme faktörü gibi yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelecektir (1,26-28). Çalışmamızda PR'li olguların %30.7'sine lazer fotokoagülasyon uygulandı. Evre 3 olan ve lazer fotokoagülasyon uygulanan bir olguda

izlemde evre 4b'ye ilerleme saptanarak vitrektomi uygulandı. Evre 5 retinopati saptanan bir hastada ise vitreoretinal cerrahiden fayda görmeyeceği düşünülerek girişim uygulanmadı.

Sonuç olarak, azalan sıklıkta da olsa 1.500 g ve 31 haftadan büyük bebeklerde de cerrahi tedavi gerektiren PR görülmesi (%20) doğum ağırlığı ve gestasyon haftası sınırlaması olmaksızın tüm riskli prematürelere bu açıdan taranması gerektiğini ortaya koymaktadır. Günümüzde çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artması nedeniyle sık görülen PR'nin kalıcı görme kaybı oluşturmamasını engellemek yönünden pediatrist ve oftalmologların ortak çalışması, risk faktörlerinin iyi tanınarak kaçınılması, zamanında tarama, takip ve tedavinin uygulanması ve ailelerin bilinçlendirilmesi büyük önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Şener EC. Göz Hastalıkları. Yurdakök M, Ergem G (eds). Neonatoloji. 2. Baskı. Alp Ofset 2004, p:856-84.
2. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Acta Paediatrica Suppl 2002;91:26-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2002.tb00157.x>
3. O'Keefe M, Kirwan C. Screening for retinopathy of prematurity. Early Hum Dev. 2008; 84: 89-94.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.11.006>
PMid:18230412
4. Committee for the Classification of retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 1984;68:690-697.
<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.68.10.690>
PMid:6548150 PMCID:1040449
5. Committee for the Classification of retinopathy of Prematurity. The classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol 1987;105:906-912.
6. 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;117:572-6. Erratum in: Pediatrics 2006;118(3):1324.
PMid:16452383
7. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, Tung B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1991;98:1628-40.
PMid:1800923
8. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL,

- Quintos M, Tung B. 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.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-1413>
PMid:1177961
9. Kavuncuoğlu S, Karaçorlu M, Arıdaşır Ö, Arası C, Yılmaz Ç, Arslan G, Palabıyık M, Öztürk H. Riskli prematürelde retinopati taraması ve sonuçları. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:10-14.
10. Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkiş K, Çetin N. Prematüre retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005;27:104-109.
11. Sylvester CL. Retinopathy of prematurity. *Semin Ophthalmol* 2008;23:318-23.
<http://dx.doi.org/10.1080/08820530802506045>
PMid:19085434
12. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev* 2008;84:83-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.11.008>
PMid:18234458
13. Özkan H, Köksal N. Prematüre retinopatisi. *Güncel Pediatri* 2005;2:24-28.
14. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akış M, Akın C, Mentеш J, Kültürsarı N. Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler. *Türkiye Klinikleri Pediatri* 2003;12:1-8.
15. 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;34:169-78.
PMid:15827664
16. Akkoyun I, Oto S, Yılmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, Akgun S, Akova YA. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:449-53.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2006.05.007>
PMid:17070481
17. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004;10:512-20.
PMid:15303088 PMid:1828041
18. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the pre-term infant. *Biol Neonate* 2005;88:237-44.
<http://dx.doi.org/10.1159/000087587>
PMid:16210846
19. Şener EC. Prematüre bebeklerin oftalmolojik izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005;27:492-501.
20. 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;21:21-6.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7200511>
PMid:11268863
21. Harrell SN, Brandon DH. Retinopathy of prematurity: the disease process, classifications, screening, treatment, and outcomes. *Neonatal Netw* 2007;26:371-8.
PMid:18069428
22. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-9.
PMid:2895630
23. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:195-204.
PMid:2405827
24. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 1/2-year outcome--structure and function. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:339-44.
PMid:8447743
25. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110-8.
PMid:11483076
26. Clark D, Mandal K. Treatment of retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2008;84:95-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.11.007>
PMid:18280405
27. van Heuven WA, Kiel JW. ROP surgery and ocular circulation. *Eye* 2008;22:1267-72.
<http://dx.doi.org/10.1038/eye.2008.18>
PMid:18356931
28. Hubbard GB 3rd. Surgical management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:384-90.
<http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0b013e328309f1a5>
PMid:18772670 PMid:3033785