

Neonatoloji bakış açısı ile prematüre retinopatisi

Sinan Uslu¹, Ali Bülbül¹

ÖZET:

Neonatoloji bakış açısı ile prematüre retinopatisi

Prematüre retinopatisi (PR) primer olarak prematüre bebekleri etkileyen, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında ağır görme bozukluklarına yol açan önemli bir göz hastalığıdır. Prematüre retinopatisi bifazik patogenezi olan retinal vasküler hastalıktır. İlk fazda, relatif hiperoksi vazo-obliterasyona ve damar hasarına yol açar. İkinci faz hipoksinin tetiklediği retinal ayrılma ve körlükle sonuçlanan neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Mevcut tedavi yöntemlerinin amacı anormal neovaskülarizasyonun doku hasarına yol açan olumsuz sonuçlarını sınırlamaktır. Bu derlemede, PR risk faktörleri, patogenezi, yaklaşım ve mevcut tedaviler neonatoloji bakış açısı ile tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, prematüre retinopatisi, neonatoloji

ABSTRACT:

Retinopathy of prematurity via neonatology perspective

Retinopathy of prematurity (ROP) is the major ocular disorder of the neonate that primarily affects premature infants and the dominant cause of severe visual impairment in childhood especially in developing countries. ROP is a biphasic retinal vascular disease. In the first phase, relative hyperoxia results in vaso-obliteration and vessel loss. The second phase is characterized by hypoxia-induced neovascularization resulting in retinal detachment and blindness. Present therapeutic modalities to limit the adverse consequences of aberrant neovascularization are tissue-destructive. In this review, we discuss risk factors, pathogenesis, management, and available treatments of ROP, with the perspective of neonatology.

Key words: Newborn, retinopathy of prematurity, neonatology

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2011;45(4):142-152

¹Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. Sinan Uslu, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-286-4145

E-posta / E-mail: sinanuslumd@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
14 Haziran 2011 / June 14, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
2 Temmuz 2011 / July 2, 2011

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) körlüğe neden olabilen bir retinal neovaskülarizasyon hastalığıdır. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklardaki körlüğün en önemli nedenidir. Amerika Birleşik Devletlerinde ise körlüğün en sık görülen 2. nedeni olması sebebiyle her yıl 500 kadar bebek kör olmakta, 2300'ünde ise çeşitli görme sorunları gelişmektedir (1,2).

Prematüre Retinopatisi Gelişim Tarihçesi

Hastalık ilk defa 1942 yılında, prematüre bebeklerde lens arkasındaki fibroblastik kitlenin varlığını fark eden Terry tarafından "retrolental fibroplazi" olarak adlandırıldı (3). 1940'lı yıllardan önce epidemik olarak körlüğe yol açan nedenin PR olduğu bilinmemekteyken, Campell ilk kez oksijen ve PR ilişkisi-

ni ortaya koydu (4). Oksijen kullanımının azalması ile birlikte 1950'li yıllarda PR insidansı da azaldı. Bununla birlikte prematüre bebeklerin serebral hipoksik değişiklikleri, beyin hasarı ve ölüm insidanslarında artış oldu. 1960'lı yıllarda yüksek kon-santrasyonda oksijen kullanımının tekrar serbestleşmeye başlaması, indirekt oftalmoskopun kullanımının rutine girmesi ile retinopatinin daha hafif tiplerinin teşhis edilebilmesi ve neonatolojideki gelişmeler neticesinde düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin hayatta kalma şansının artması sonucu retinopati insidansında tekrar artış görüldü. 1970'li yıllarda ikinci epidemi dönemi yaşanması hastalığın etyolojisi-nde arteriyel oksijen basıncı dışında başka faktörlerin olduğu fikrini desteklemiştir. Bu gelişmelerin ışığında PR gelişimi ile düşük doğum ağırlığı ve ileri derecede prematüritelik arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. 1980 ve 1990 yılları, hastalık

komplikasyonlarında anlamlı azalmanın görüldüğü, kriyoterapi, lazer ve fotokoagülasyon uygulaması, vitamin E ve uygun oksijen desteği, bebek odasının ışığın azaltılması gibi koruyucu tedavilerle ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı yıllardır. Yine bu yıllarda prematüre bebeklerde, lens arkasında fibroblastik dokunun ve kan damarlarının anormal gelişerek körlüğe neden olduğu, “immatür retinada gelişen proliferatif vitreoretinopati” olarak tanımlanmış, ilerleyen yıllarda bu tablonun “neovaskülarizasyon” ve buna ikincil komplikasyonlarla kendini gösteren bir “vasküler retinopati” olduğu ortaya konmuştur (2). Hastalıkla ilgili tüm bu gelişmeler ve yeniliklere rağmen düzenli retinopati taraması yapılamayan ve etkin tedavi uygulaması gerçekleştirilemeyen merkezlerde PR yüksek morbiditesi ile önemini korumaktadır.

Epidemioloji

Prematüre retinopatisi ağırlıklı olarak prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hastalığıdır. İnsidansı gestasyon yaşının ve doğum ağırlığının azalması ile ters orantılı olarak artış göstermektedir. Aynı ülkenin prematüre bakımının gerçekleştirildiği merkezler arasında bile tecrübeye dayalı olarak PR insidansı ve morbiditesi açısından farklılıklar görülmektedir. Dünya genelinde PR nedeniyle körlük insidansı 1:820, prevalansı yılda 50.000 olarak bildirilmektedir (5).

Tek merkezli 951 pretermi (<37 hafta) içine alan bir çalışmada (1989-1997) hastaların %21’inde PR geliştiği, %5 vakada ağır PR saptandığı, 32 haftanın üzerinde hiçbir bebekte PR gelişmediği ve 28 haftanın üzerindeki bebeklerde cerrahi girişim gerekmediği saptanmıştır (6). Amerika’da çok merkezli başka bir çalışmada PR insidansı ≥ 32 haftalarda %8, >27-31 haftalarda %19 ve ≤ 27 haftalarda ise %43 bulunduğu bildirilmiştir (7). Her iki çalışmanın da gelişmiş ülkelerde yapıldığı dikkate alındığında bu ülkelerde 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde PR riskinin olmadığı, yine 28 haftadan daha büyük birçok bebekte hafif PR geliştiği ve tedaviye ihtiyaç duymadığı bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde daha matür ve iri bebeklerde ciddi PR gelişmektedir. Gelişmiş ülkelerde ciddi PR geliştiği bildirilen bebeklerin ortalama doğum tartısı 750 gr iken bu rakam gelişmekte olan ülkelerde 1500 gr’dır (8). Fakat gelişmekte olan ülke-

lerde 34 haftaya kadar ağır PR gelişebildiği, PR şiddetinin ve sıklığının ise daha yüksek olduğu gerçeği unutulmamalıdır.

Ülkemizde preterm bebeklerde PR sıklığı ile ilgili yapılan meta analizde, evre III ve üstü PR sıklığının ünitelerde görülme sıklığının %0.6-22 arasında değiştiği ve ortalama PR görülme sıklığının %9.3 olduğu bildirilmektedir (9).

Retinal Vaskülarizasyonun Gelişimi

Gözün anterior segmentinin kanlanması gebeliğin 6. haftasından itibaren hyaloid arterden sağlanır. Orjinini optik sinirden alan hyaloid arter, vitreus boyunca uzanır ve lens ile irisin yüzeyinin kanlanmasını sağlar. Bu damarlar 34. gebelik haftası itibarı ile rezorbe olur. Retina ise fetusun vaskülerize olan son organıdır ve 16. gebelik haftasından önce vaskülarizasyon yoktur. Retinal vaskülarizasyon, vaskülogenez (endotelial hücrelerden yeni kapiller oluşumu) ve anjiogenez (mevcut olan venüllerden endotel hücrelerinin aktivasyonu, göçü ve proliferasyonu sonucu yeni kapiller oluşumu) olarak iki mekanizma ile optik diskten periferde doğru gerçekleşir. Retinanın nazal bölgesi 36. haftada, temporal retina ise 40. gebelik haftasında tamamen vaskülerize olur. Bununla birlikte prematüre bebeklerde bu süreç 48-52. haftalara uzayabilmektedir (10,11).

Prematüre Retinopatisinde Patogenez

Prematüre retinopatisinin patofizyolojisi iki ayrı süreçte ele alınır:

Faz 1 (Hiperoksik faz); Postmenstrual 22-30. haftalarda, relatif hiperoksi ve vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor-VEGF) düzeyinin düşmesi,

Faz 2 (Hipoksik faz); Postmenstrual 31-44. haftalarda, relatif hipoksi ve VEGF düzeyinin artması ile karakterizedir.

Intrauterin dönemdeki relatif düşük oksijenizasyonun (PO₂: 35-40 mmHg) doğum sonrasında hiperoksik ortama (PO₂: 60-80 mmHg) değişmesi, solunum destek tedavilerinin uygulanması ile hiperoksi sürecinin başlaması; özellikle prematüre bebeklerde immatür retinal kan damarlarının vasküler endotel

hasarına, ardından vazo-obliterasyona ve VEGF'in salınımını baskılayarak normal anjiyogenezin durmasına yol açar (2,11-13).

Tekrarlayan apneler, anemi, bronkopulmoner displazi gibi nedenlerle meydana gelen hipoksi sonucu retinanın artmış metabolik aktivitesi ile VEGF artışı gerçekleşir. Bu artış neticesi retinada nadiren normal, sıklıkla da anormal yeni damarlanma (neovaskülarizasyon) başlar. Normal anjiyogenezin kesintiye uğraması ile yeni damarların gelişimi retinadan vitreusa doğru uzanır. Neovaskülarizasyon nedeniyle artan permeabilite, retinal ödem ve hemorajiye neden olur. Neovaskülarizasyonun gerçekleştiği damar yapılarında anormal fibrovasküler doku gelişimi olur, bu da retinanın çekilmesine (traksiyonuna), retinal distorsiyon ve retinal ayrılmalar neticesi körlüğe yol açabilir (2,11,14). Prematüre bebeklerdeki avasküler retina term bebeklere göre PR sıklığının daha yüksek oluşunu açıklamaktadır. Öyleki intrauterin dönemdeki relatif düşük oksijenizasyon doğum sonrasında hiperoksik ortama geçişerek prematüre bebeklerde anormal retinal vaskülarizasyona yol açmaktadır. Özellikle SGA'lı infantlarda intrauterin hipoksi retinal hasarı tetiklemektedir (2,12).

1950'li yıllarda bazı araştırmacılar iskemik retinadan bir veya birden fazla anjiyogenik faktörün salgılandığını ileri sürdüler. Bu faktörlerden birinin anjiyogenezden sorumlu temel molekül olan VEGF olduğu (glukoprotein yapısında, endotelial hücre spesifik bir mitojen) 1980'lerde ortaya kondu (15). Yapılan çalışmalarda VEGF için iki ayrı reseptör tanımlandı; farelerde plasental growth faktör-1 ile aktive edilen VEGFR-1 retinal damarların obliterasyonunu azalttığı (%22'ye karşı %5) ve neovaskülarizasyonu uyarmadığı, VEGFR-2'nin stimülasyonunun ise retinanın damar gelişimi üzerine etkili olmadığı saptandı. Selektif olarak VEGFR-1'in stimülasyonunun, oksijenin indüklediği retinal hasarı durdurabileceği öne sürüldü (16). Yeni damarların gelişimi anjiyogenik ve anjiostatik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Retinal anjiyogenezde VEGF yanında birçok anjiyogenik büyüme faktörü yer alır. Bunlar: insulin-like growth faktör-1 (IGF-1), fibroblast growth faktör, interlökin 8, kemotaktik sitokin, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 (interselüler adezyon molekül-1) ve E- selektin. IGF-1 düzeyindeki azalma ile

PR arasında yakın bir ilişki vardır (17,18). IGF-1 normal retinal vasküler gelişimi VEGF'ten hem bağımsız olarak hem de VEGF aktivitesini arttırarak etkiler. Anjiostatik faktörler ise anjiyostatin, endostatin ve trombospondin-1'dir. Hücre kültür çalışmalarında ve hayvan modellerinde anjiyogenezde şu maddelerin de etkinliği saptanmıştır; anjiopoetin-2, nitrik oksidin farklı izoformları, anjiotensin II, neuropilin-1, prenilin-2, hipoksi inducible faktor-1, siklooksijenaz enzim sistemi, ve integrin (2,11,12).

Etyoloji ve Risk Faktörleri

Multifaktöriyel bir hastalık olan PR'nin gelişiminde birçok risk faktörü tanımlanmıştır (19). Bağımsız risk faktörleri; erken gebelik haftası, düşük doğum ağırlığı, 1 haftadan daha uzun mekanik ventilasyon süresi, surfaktan tedavisi, yüksek volümlü kan transfüzyonu ve ağır hastalıklara maruziyet. Diğer risk faktörleri ise; sepsis, kan gazı ölçümlerinde fluktuasyonlar, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi (BPD), sistemik fungal infeksiyonlar ve prematüre anemisi tedavisinde erken eritropoetin uygulamasıdır. Retinopati riski yetersiz ağırlık artışı, azalmış IGF-1 ve IGFBP-3 (insulin like growth faktor binding protein-3) düzeyleri ile de ilişkili bulunmuştur.

Prematürite

Prematüre retinopatisine yol açan en önemli faktörler prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Gebelik yaşının küçülmesi ile PR sıklığı ve şiddeti artış gösterir. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group'un Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) çalışmasına göre doğum ağırlığı 750 gr'ın altındaki bebeklerin %90'ında, 1000-1250 gr'lık bebeklerin ise %47'sinde PR gelişmektedir. Evre III PR sıklığı 750 gr'ın altındaki bebeklerin %37'sinde, 1000-1250 gr'lık bebeklerin ise %8'inde saptanmıştır. Yine 28 gebelik haftasından önce doğan bebeklerin %80'inde PR görülmektedir (20).

Oksijen

Retinopati ile oksijen arasındaki ilişki uzun zamandan beri iyi bilinmektedir ve birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bancalari ve arkadaşları transkutanöz oksijen basıncının (TcPO2) izleminin PR üzerine etki-

sini incelediği araştırmalarında 1000 gr altındaki bebeklerde yaşamın ilk 1-2 haftasında TcPO₂'si 80 mmHg üzerinde olanlarda PR'nin daha şiddetli seyrettiğini saptamışlardır (21). Tin ve arkadaşları oksijen saturasyonları %70-90 arasındaki bebeklerde PR insidansının, oksijen saturasyonları %88-98 olan bebeklere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (22). Hiperkarbi ve hipokarbi epizodları ile PR'nin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (23). Hayvan çalışmalarında hiperkarbinin retinal angiogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Muhtemel mekanizmanın hiperoksiye karşı vazokonstriktif cevabın inhibisyonu, retinal kan akımının vazodilatasyon ile artışı veya pH düzeyinin düşmesi olduğu tahmin edilmektedir (2). Öte yandan permisif hiperkapnisi olan (pCO₂ 45-55 mmHg) bebeklerde PR insidansında farklılık olmadığını bildiren yayınlar da vardır. Hangi saturasyon düzeylerinin PR riskini azalttığına dair bir veri yoktur. Bununla birlikte monitorize edilmeyen oksijen tedavisinin potansiyel olarak zararlı olduğu kabul edilmektedir. Oksijenin PR etyolojisinde rol oynadığı bilirse de oksijen süplemantasyonu almayan term yenidoğanlarda da PR geliştiği bilinmektedir (24).

Hastalıkların şiddeti

Hastalıkların şiddetli olması PR'nin şiddetini de arttırmaktadır ve PR riski açısından önemlidir. Ağır hastalığı olan bebeklerde serbest radikallerin retinal kan damarları üzerindeki hasarının PR şiddetini belirlediği öne sürülmektedir (25). Sepsis ve özellikle candida sepsisi şiddetli PR ile ilişkilidir (26).

Asidoz

Asetozolamid veya amonyum klorid uygulanarak metabolik asidoz oluşturulmuş yenidoğan ratlarda retinal neovaskülarizasyon gösterilmiştir (27). Moleküler mekanizması bilinmemektedir fakat yine ratlarla yapılan başka bir çalışmada asidozun artmış retinal VEGF ve azalmış retinal IGF-1 mRNA'ya yol açarak neovaskülarizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Aortik endotelial hücrelerde yapılan invivo çalışmalarda asidozun VEGF artışına ve apoptoz azalmasına yol açtığı saptanmıştır (29).

Transfüzyon

Birçok çalışmada kan transfüzyonlarının PR riski-

ni arttırdığı gösterilmiştir (30). Bununla birlikte transfüzyonun PR gelişimini mi yoksa PR şiddetini mi arttırdığı kesin değildir. Yine retinal hasarın anemi nedeniyle mi yoksa demir yüklenmesine bağlı oksidatif stresle mi ilişkili olduğu tartışmalıdır. Başka bir açıklama transfüze edilen erişkin hemoglobininin sağladığı yüksek oksijenizasyonun retinal alanda pO₂'yi yükselttiği yönündedir. Bunlara karşıt olarak bir çalışmada hematokrit düzeyi ile PR insidansı ve şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır (31).

Işık

Bazı araştırmacılar tarafından yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde aşırı miktarda ışığa maruziyetin PR şiddetini arttırdığı öne sürülmektedir (32). Bununla birlikte randomize, çok merkezli bir çalışmada ise ışığa maruziyetin azaltıldığı infantlarda PR insidansı ve riskinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (33).

Intrakraniyal kanamalar

Intraventriküler kanamalar ve periventriküler lökomalazinin PR ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu durumun kan akımı regülasyonunun bozulması neticesi santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer kanlanma sistemine sahip retinanın zedelenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (34).

Streroidler

Antenatal steroid uygulamasının PR riskini azaltmada yararlı olduğu bildirilmiştir. Antenatal steroidlerin retinal damar maturasyonunu hızlandırarak etkin olduğu ileri sürülmüştür (35). Meta analizlerde doğumdan sonra erken kortikosteroid uygulamasının PR şiddetinde bir farklılık yaratmadığı, geç kortikosteroid uygulamasının ise PR şiddetini arttırdığı bildirilmektedir (36).

Diğer faktörler

Magnezyum, selenyum ve bakır eksikliği; artmış kronik akciğer hastalığı insidansı; çoğul gebelik ve ırk PR üzerine etkili risk faktörleri olarak öne sürülmektedir.

Evrelendirme ve Klasifikasyon

International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICPR)'ye göre klasifikasyon şu parametrele-

re dayalıdır (37); 1- Hastalığın evrelemesi (stage) 2- Retinopatinin (ön veya arka) lokasyonu (Zon) 3- Retinanın vasküler ve avasküler yapılarının ilişkisi 4- “plus hastalık” bulgusunun olup olmaması.

EVRE I: Retinanın vasküler ve avasküler bölümleri arasında demarkasyon hattı

EVRE II: Vasküler ve avasküler yapılar arasında ridge (sırt) benzeri protrüze olmuş fibroz yapı

EVRE III: Ridge yapısından vitreusa doğru yeni damarlanma ve fibroz doku

EVRE IVA: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulmuşu yok)

EVRE IVB: Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulmuşu var)

EVRE V: Total retinal ayrılma

Plus hastalık: Retinanın posterior polünde dilate ve kıvrılmış arteriol ve venüller

Pre plus hastalık: Plus hastalığı tanımlamak için yetersiz düzeyde dilate ve kıvrık damar yapısı

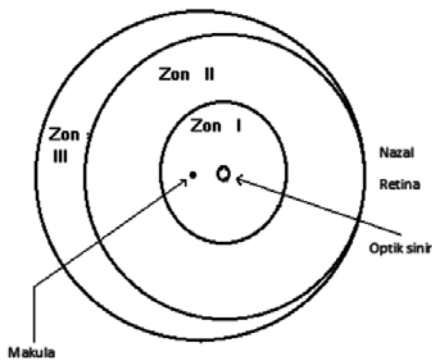
Puslu görünümlü vitreus, genişlemiş iris damarları, pupillerin zayıf dilatasyonu plus hastalıkla ilişkilidir ve kötü prognozlu hastalığın gelişimine işaret eder.

Retinopatinin ön-arka lokasyonuna göre retina 3 bölgeye ayrılmaktadır (Şekil 1).

ZON I: Optik disk ve foveayı içine alan, optik disk ve makula arasındaki uzaklığın 2 katı yarıçapında bir alanı içermekte olup vizüel aktivitenin gelişimi için en kritik bölgedir.

ZON II: Zon I’in periferinde nazal ora serrataya uzanan bölgedir

ZON III: Zon II’nin periferinde temporal ora serrataya uzanan hilal şeklindeki bölgedir.



Şekil 1: Yerleşim alanına göre prematüre retinopatisi alanları

Yayılım; Hastalığın lokasyonu ve evrelemesi PR prognozunu predikte etmekte faydalıdır. Hastalığın şiddeti retinanın 30 derecelik sektörlerinin tutulum sayısı ile belirlenmektedir.

Eşik hastalık; Zon I veya Zon II’de yan yana 5 veya kümülatif olarak 8 sektörde Evre III +plus hastalık

Eşik öncesi hastalık;

Zon I’de eşik hastalıktan daha düşük evrede PR

Zon II’de Evre II + plus hastalık

Zon II’de plus hastalık olsun (eşik hastalıktan daha az sektör tutulumu) veya olmasın Evre III.

Ayrıca hastalık klinik gidişatına göre standart (Tip 1) ve agresif posterior (Tip 2) olmak üzere de sınıflandırılmaktadır.

Önleme

Prematüre doğumları engellemeden PR olgularının tümünü önlemek çok güçtür. Oksijen saturasyonunun yakın takibi ve hiperoksi/hipoksi epizodlarının önlenmesi, ağır PR insidansını azaltmada etkili olabilir. Her ne kadar bilirubinin etkin bir antioksidan ve serbest radikal hasarının PR’ye yol açan etkenlerden biri olduğu bilinse de; PR insidansı ve hiperbilirubini arasında bir ilişki gösterilememiştir (38). Yine E vitamininin antioksidan olduğu ve prematürelde PR’ye karşı etkili olabileceği ümit edilmiştir. Preterm’lerde relatif olarak E vitamini yetersizdir. Bunlar göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda E vitamininin PR insidans ve şiddetinde değişiklik yapmadığı, NEK ve sepsis insidansını arttırdığı saptanmıştır (39). Gaynon ve arkadaşlarının yaptığı ilginç bir çalışmada oksijen saturasyonunu %99-100’de tutacak oksijen desteği ve kısıtlı ortam ışığı altında, tanımlanan eşik öncesi PR’nin eşik hastalığa ilerlemesinin ve lazer cerrahisi uygulamasının azaldığı saptanmıştır (40).

Prematüre Retinopatisi taraması

American Academy of Pediatrics (AAP), American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (AAPOS) ve American Academy of Ophthalmology (AAO) derneklerinin PR taraması ile ilgili önerisi (41); “1500 gr altında veya 32 gebelik haftasından erken doğan prematürelerin tamamına, veya PR riski taşıyan stabil olmayan 1500-2000 gr doğum ağırlıklı bebeklere pupil dilatasyonu sonrası deneyimli bir

oftalmolog tarafından binokuler indirekt oftalmoskop ile PR taraması yapılmalıdır. Retinal muayene ve PR tanımlanmasında International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity önerileri uygulanmalıdır" şeklindedir (37).

Bebekler en az 2 kez tamamlanmış retinal vaskülarizasyon açısından değerlendirilmelidir. İlk muayene normal olsa bile hasta tam retinal vaskülarizasyon gelişene kadar 1-2 hafta ara ile kontrol edilmelidir. PR tanısından sonraki 72 saat içerisinde tedavi başlanmalıdır. Bir kısım merkezlerde geniş görüş alanlı yeni digital fotoğraf sistemi ile (RetCam) retina görüntüleri kaydedilerek hastalar oftalmologlarla konsülte edilerek tarama yapmaktadır. Muayeneden 30 dakika önce %2,5'lük fenilefrin ve %1'lik siklopentolat ile bire bir hazırlanan karışım göz damlası, üç kez 20 dakika aralarla damlatılarak pupiller dilate edilir. Bradikardi ve kardiak aritmilere yol açabildiğinden dolayı hasta monitorize edilmelidir.

Amerikan Pediatri Akademisinin önerdiği gestasyonel yaşa göre ilk PR muayenesi süreçleri Tablo-1'de sunulmuştur (41).

Tablo 1: Gestasyonel yaşa göre ilk PR muayenesinin zamanlaması

Gestasyonel yaş, hafta	İlk muayenenin yapılma zamanı (Hafta)	
	Postmenstruel yaş	Kronolojik yaş
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

Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, haftalık postnatal ağırlık artışı ve haftalık serum IGF-1 düzeylerinin baz alınarak Evre III PR'yi predikte etmek için hazırlanmış bir tarama programının sensitivitesi %100, spesifitesi %84 bulunmuştur. Postpartum 3. haftadaki azalmış IGF-1 düzeyi, artmış PR riski ile korele bulunmuştur. Bu çalışmalar göz önüne alındığında postnatal ağırlık artışı ve tek bir IGF-1 düzeyinin ele alındığı bir yaklaşım, oftalmolojik inceleme yapılacak bebek-

leri belirlemek açısından yararlı olabilir. Devam eden muayeneler 1-3 haftalık periyotlarla retinal vaskülarizasyon ora serrata dışına taşınmaya kadar yapılır. PR saptanan vakaların izlem sıklığı daha fazladır.

AAP/AAO/AAPOS izlem sıklığı ile ilgili önerileri (41);
Haftalık izlem önerilen vakalar:

- Zon I'de Evre I veya II PR
- Zone II'de Evre III PR

1-2 haftalık periyotlarla izlem önerilen vakalar:

- Prematüre Retinopatisi olmaksızın

Zon I'de immatür vaskülarizasyon

- Zon II'de Evre II PR
- Zon I'de gerileyen PR

2 haftalık periyotlarla izlenmesi önerilen vakalar:

- Zon II'de Evre I PR
- Zon II'de gerileyen PR

2-3 haftalık periyotlarla izlenmesi önerilen vakalar:

- Prematüre Retinopatisi olmaksızın Zon II'de immatür vaskülarizasyon
- Zon III'te Evre I veya II PR
- Zon III'te gerileyen PR

Şu 4 kriterden biri varsa izlem sıklığı azaltılır ve/veya sonlandırılır.

1. Postmenstrüel 45. haftada eşik öncesi hastalık gelişiminin olmaması (Zon II'de Evre III PR veya Zon I'de herhangi bir evre PR) veya PR'nin daha da kötüleşmesi (bu durumda uygun tedavi seçeneği belirlenir)
2. Zon I veya II'de önceki PR bulguları olmaksızın Zon III'e retinal vaskülarizasyonun progresyonu (Eğer muayenede zonlar hakkında şüphe varsa veya postmenstrüel yaş 35 haftanın altında ise hastanın tekrar muayene edilmesi önerilir)
3. Full retinal vaskülarizasyon
4. Prematüre retinopatisinin regresyonu (hastalığın reaktivasyonu ve progresyonu olabileceğinden anormal vasküler dokunun var olmadığı mutlaka teyit edilmelidir.)

Tedavi

Her ne kadar oksijen süplemantasyonunun kontrol edilmesi eşik öncesi hastalıkta önemli bir rol

oyunsa da eşik hastalıkta etkin tedavi cerrahidir. Eşik öncesi hastaların 1/3'ü eşik hastalığa ilerler. Eşik hastalıkta cerrahi tedavi önerilir, spontan iyileşme oranı ise %50'dir. Kriyoterapi ve fotokoagülasyon cerrahi tedavinin modaliteleri olup, fotokoagülasyon çok daha fazla tercih edilen yöntemdir. Her iki yöntem de periferik avasküler retinanın ablasyonunu sağlamaya yönelik girişimlerdir. Amaç hipoksik retinadan VEGF ve diğer anjiyogenik faktörlerin yayılımını azaltmaktır. Böylelikle periferik görme uğruna, santal görme korunur. İntravitreal bevacizumab uygulaması PR tedavisinde çığır açacak bir modalite olarak görülmektedir.

Kriyoterapi avasküler retina üzerindeki göz polünün dış yüzeyinin soğuk problemlara maruziyeti ile hipoksik avasküler retinanın koterizasyonunu içeren bir yöntemdir. CRYO-ROP çalışmasına göre; uygulamadan 3 ay sonra tedavi edilenlerin %31,1'inde kontrol grubunun ise %51'inde sonuç başarısız iken, 1. yılda bu oranlar kriyoterapi grubunda %26, kontrol grubunda %47'dir. Total retina ayrılmasına kontrol grubunda %43 hastada tedavi grubunda ise %21 hastada rastlanılmıştır (42,43). On yıllık izlem sonuçlarına göre tedavi grubunda retinal ayrılma ve körlük insidansı belirgin olarak düşük iken, görme keskinliğinde fark bulunmamıştır. Sonuçlar kriyoterapinin özellikle Zon I'deki PR'de belirgin bir yararının olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte tedavi başarısızlığı %25,7 olarak görülmektedir (44). Kriyoterapinin komplikasyonları; vitreus hemorajisi, göz kapaklarında şişlik, konjunktiva altında ödem, makular skar oluşumu ve intraoküler basınçta artıştır. Daha sonra kullanılmaya başlanan fotokoagülasyon PR'nin standart tedavisinde 1990'lardan itibaren kriyoterapiye göre daha fazla kullanım alanı bulmuştur. İndirekt lazer tekniğinin (diod veya argon lazer) kullanıldığı bir modalitedir. Direkt olarak retinal dokuya uygulandığından doku hasarı, inflamasyon daha azdır. Daha az ağırlı bir uygulama olduğundan narkotik ve analjezik ihtiyacı da azdır. Lazer PR çalışma grubunun yaptığı çalışmaya göre lazer tedavi yöntemi en az kriyoterapi kadar görme kaybını azaltmada etkindir (45). Başka çalışmada lazer grubunda PR'nin daha fazla hastada gerilediği (%88'e %55) ve 12. ayda daha iyi görme işlevi olduğu saptandı. Yine iki tedavinin uzun süreli izlemlerinin (10 yaşında) karşılaştı-

rıldığı çalışmada lazer tedavisinin (46,47);

- Görme keskinliğini daha fazla düzelttiği,
- Daha az hastada retinal ayrılma olduğu,
- Aksiyel uzunluğun daha fazla ve ön kamaranın daha derin olduğu ve lens kalınlığının daha fazla azaldığı,
- Miyopi ve komplikasyonların (konjunktival ödem, inflamasyon, ağrı, apne, bradikardi) daha az olduğu saptanmıştır.

Fotokoagülasyon ile periferik karatakt meydana gelebilmektedir. Diod ile yapılan lazerde katarakta rastlanılmaz iken, argon ile yapılanların %1-6'sında katarakt gözlenmiştir. Diğer nadir komplikasyon tedaviden 2 ila 5 hafta sonra ortaya çıkan dar açılı glokomdur. The Early Treatment of Retinopathy of Prematurity (ETROP) çok merkezli çalışmasında ağır PR yaklaşımında erken ve geleneksel zamanda periferik retinal ablasyon uygulamaları karşılaştırılmıştır (48). Bebeklerin 9 aylık değerlendirmelerinde erken tedavi grubunda görme keskinliği ve striktürel izlemin belirgin olarak daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre şu koşullarda retinal ablasyon ilk 72 saat içinde mutlaka düşünülmelidir;

- Zon I'de herhangi bir evre PR + plus hastalık
- Zon I'de Evre III PR ve plus hastalık yok
- Zon II'de Evre II veya III PR + plus hastalık

2003'ten itibaren erken ve uygun tedavi (konvansiyonel lazer tedavisi) yaklaşımına rağmen ancak Zon I PR'de %50 kadar vakada başarılı olunduğu, tüm PR vakalarının ise %15-20'inde retinal ayrılmanın görülebildiği bildirilmektedir. Kriyoterapi ve lazer tedavisine cevap vermeyen olgularda skleral buckling-eğilme (vitreus tarafından uygulanan gerilimi azaltmak amacıyla göz çevresine silikon bant yerleştirme) veya vitrektomi uygulanmaktadır. Bu tedavilerin ışığı fark etme veya daha iyi görme şansını %72, görme keskinliğini ise %15 oranında arttırdığı bildirilmektedir (49). Anti-VEGF ajanlar (özellikle de intravitreal bevacizumab) akut PR'nin acil tedavisinde kullanılmaktadır (50). FDA intravenöz bevacizumab kullanımını 2004 yılında metastatik kolon kanseri tedavisinde onaylamıştır. İlaç metastaz alanlarını besleyen yeni damarların sayı ve yapısını azaltmak için kullanılmıştır. Bu tarihten itibaren intravitreal bevacizumab olgu bildirimleri, seri ve karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Çok merkez-

li Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP) çalışmasında intravitreal bevacizumab (Avastin®) uygulamasının Zon I Evre 3+ PR'de daha yararlı ve rekürrenslerin daha az olduğu (%4'e karşı %22) gösterilmiştir (51). Aynı sonuç Zon II'de bulunmamıştır. Tedavi sonrasında periferik retina gelişiminin devam ettiği saptanmış ve bu nedenle konvansiyonel fotokoagülasyona göre görme keskinliğinin de yüksek olduğu belirlenmiştir. İlacın ucuz ve hasta başında uygulanabilir olması diğer avantajlarıdır. Bu kadar değerli bulgulara sahip olması ile birlikte çalışmanın önemli limitasyonları vardır. Bevacizumab grubundaki bebeklerin 5. Dakika APGAR skorları istatistiki olarak daha yüksek, randomizasyon ve tedavi anındaki postmenstrüel yaşları daha büyük, tedavi grubundaki hiçbir hasta entübe değil iken diğer gruptaki hastaların %70'i entübe, bevacizumab grubundaki hastaların mortalitesi ise sorgulanmayı gerektirecek boyutta daha yüksekti. Ayrıca hastaların daha geç rekürrens göstermeleri (16±4,6 haftaya karşı 6,2±5,7 hafta) hastaları takip eden hekimlerin tam retinal vaskülarizasyon teşkil edene kadar mutlaka hastalarını yakından takip etmelerini gerektirmektedir. Son olarak enjeksiyonun zamanlaması çok önemlidir; öyle ki uygulamanın erken gerçekleşmesi olması gereken normal vaskülarizasyona zarar verebilir, geç uygulama ise retinopatinin sikatriyel fazını hızlandırabilir ve erken retinal ayrılmalara yol açabilir.

Supplemental Oksijen Tedavisinin Rolü

Supplemental oksijen tedavi rejiminin PR şiddetini azaltmadaki rolü 1950'lerden önce hayvan ve insan çalışmalarında ele alınmıştır. Retinopatiyi engellemek için supplemental terapötik oksijen tedavisinin rolü çalışmasında (STOP-ROP) oksijen saturasyonu %96-99 arasında olan bebeklerde %88-94 arasında seyreden gruba göre (Oda havası ile saturasyonları %88-94 olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır) tek bir gözde eşik öncesi hastalıktan eşik hastalığa dönme riskinin azaldığı saptanmıştır. Her ne kadar azalmış olması gösterilmekle birlikte istatistik anlamlılık bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılık plus hastalığın bulunmadığı az sayıda infantlar arasında saptanmıştır. Bu çalışmada ilginç olarak oksijen suplementasyonu yapılan infantlarda BPD eksazerbasyonlarında

artış saptanmıştır (52). STOP-ROP çalışmasına dahil edilmeyen (%94'ün üzerinde saturasyonları nedeniyle) bebekleri ele alan çalışmada (HOPE-ROP) tek bir gözde eşik hastalık progresyonu HOPE-ROP'ta %25 iken, STOP-ROP'taki grupta %46 bulunmuştur. Plus hastalığı olan olgularda bu farklılık daha düşük saptanmıştır (53).

Anjiyogenik ajanlar

Retinopatinin yeni tedavi modaliteleri retinal dokuya zarar vermeden anjiyogenezi inhibe eden farmakolojik ajanlardır. Buradaki en önemli problem immatür retinanın normal vaskülarizasyonunu gerçekleştiren damarlara zarar vermeksizin selektif olarak anormal kan damarlarına etki eden bir ajanın bulunmaya çalışılmasıdır. Thrombospondin-1'in (ekstraselüler matriks glikoproteini yapısında tümör supresör ajan) ratlarda bu etkisi gösterilmiştir (54). Yine anecortave asetatin (anjiyostatik steroid) neonatal ratlarda benzer etkisi saptanmıştır. Lonchampt yaptığı çalışmada PR modeli oluşturulmuş hayvanlara hiperoksik faz boyunca perindopril (anjiyotensin converting enzim inhibitörü) veya losartan (anjiyotensin AT2 reseptör inhibitörü) uygulandığında anjiyogenezin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (55).

Antioksidan ajanlar

Retinopati oksidan hasar ile ilişkili olduğundan bazı antioksidan ajanlar (Vitamin E, D-penisilamin ve ışığa maruziyetin sınırlandırılması) PR'yi önlemede ele alınmıştır. Vitamin E verilen grupta Evre III PR daha az görülmekle birlikte NEK ve sepsis hızı artmıştır. D-penisilamin ile yapılan çalışmalarda PR insidansını azalttığı saptanmıştır. Fakat intravenöz preparatı yoktur ve yan etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Azaltılmış ışık maruziyeti PR insidansında değişiklik yapmamaktadır.

Prognoz ve İzlem

Çok merkezli CRYO-ROP çalışması ile PR ile ilgili birçok bilgiye ulaşılmıştır (56). Bu randomize kör çalışmaya 23 merkez, 1250 gr altındaki 4099 infantın verileri ile katılmış ve çalışma PR insidansını ve kriyoterapinin yarar ve zararlarını değerlendirmek

için yapılmıştır. Retinopatinin ortaya çıkış zamanının benzer postkonsepsiyonel yaşta olduğu ve PR'nin %80 vakada gerilediği gösterilmiştir. En az 1 sektörde (30 derecelik), Evre I ve II arasındaki evrelerdeki PR vakalarının ortalama gerileme zamanının postkonsepsiyonel 38,6 hafta olduğu, infantların %90'ının ise 44. haftada düzeldiği bulunmuştur. Bebeklerin %6'sında ortalama 37,7 haftada (31,9-50,4) eşik hastalık geliştiği saptanmış, Zon II ve III PR'lerin %99'unun düzeldiği belirlenmiştir. 35. gebelik haftasından önce sadece Zon I'e progrese olan bir vaskülerizasyon varsa Zon II'deki progrese olanlara göre 3 kat daha fazla PR eşik hastalık gelişmekte olduğu bildirilmiştir. Zon I'de plus hastalık ile birlikte PR varsa sirkumferensiyel tutulum artmakta ve eşik öncesi hastalık eşik hastalığa hızla ilerleyebilmektedir.

Prematüre bebeklerde miyopi, ambliyopi, strabismus, anizometri ve nistagmus daha sık görülür. Retinopati şiddetinin artması ile birlikte vizual problemlerin sıklığı da artış gösterir. Diğer uzun süreli komplikasyonlar; Evre V olgularda retinada skar dokusu ve dar açılı glokom, geç çocukluk çağı veya erken erişkin döneminde geç başlangıçlı retina ayrılması, nistagmus olarak bildirilmiştir (11). Bu nedenle tüm prematüre bebekler mutlaka ilk yaşta oftalmolog tarafın-

dan muayene edilmelidir. Retinopati bulgusu saptanmış vakalarda ise kontroller daha erken yapılmalıdır.

Zayıf prognozun iki major prediktörü vardır;

1. Zon I'de PR varlığı
2. İlk muayenede eşik öncesi PR varlığı ile birlikte plus hastalığın tanımlanması

SONUÇ

Retinopati prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekleri etkileyen bir neovaskülerizasyon hastalığıdır. Etiyolojisi multifaktoriyeldir ve tamamen engellenebilir değildir. Eşik öncesi hafif olgularda, suplemental oksijen uygulaması tedavide rol oynayabilir. Gelecekte selektif antianjiyogenik ajanlar olasılıkla etkili olacaktır. Kriyoterapi ve lazer tedavileri eşik hastalıkta şimdilik önerilen tedavi modaliteleri olup sonuçları mükemmel değildir. İntravitreal anti-VEGF ajan (Bevacizumab) uygulanmasının PR tedavisinde yeni bir dönemi başlattığı düşünülmektedir. Gelecekte tedavide beklentiler metod değişikliği ve zamanlama üzerine olacaktır. Prematüre retinopatinin en etkin engellenebilir metodu, retinanın vasküler gelişiminin moleküler mekanizmalarının anlaşılması ile ortaya konacaktır.

KAYNAKLAR

1. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. *J AAPOS* 1999;3(1):26-32.
2. Madan A, Good WV: Disorders of the eye. In: HW Taeusch, and RA Ballard (eds). *Avery's diseases of the newborn*, 8th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, s 1539-55.
3. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1942;40:262-84.
4. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust* 1951;2(2):48-50.
5. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84(2):77-82.
6. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999;104(3):e26.
7. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116(1):15-23.
8. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ* 2001;79(3):227-232.
9. Ergenekon E, Turan Ö, Özdek Ş, Hirfanoğlu İ, Bozkaya D, Önal E, et al. Türkiye'de prematüre retinopatisi sıklığının durumu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010;53(1):4-9.
10. Phelps DL. Retinopathy of Prematurity: History, classification, and pathophysiology. *Neo Reviews* 2001;2:153-66.
11. Arsan S. Prematüre retinopatisi. *T Klin Pediatri* 2004;2:382-6.
12. Özkan H, Köksal N. Prematüre retinopatisi. *Güncel Pediatri* 2005;2(2):24-8.
13. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10):1219-28. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 1997;115(3):427.
14. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113(12):1538-44.
15. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246(4935):1309-12.
16. Shih SC, Ju M, Liu N, Smith LE. Selective stimulation of VEGFR-1 prevents oxygen-induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *J Clin Invest* 2003;112(1):50-7.
17. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010;99(4):519-25.

18. Villegas Becerril E, Fernández Molina F, González R, Gallardo Galera JM. Serum IGF-I levels in retinopathy of prematurity. New indications for ROP screening. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005;80(4):233-8.
19. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214(2):131-5.
20. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-9.
21. Bancalari E, Flynn J, Goldberg RN, Bawol R, Cassady J, Schiffman J, et al. Influence of transcutaneous oxygen monitoring on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1987;79(5):663-9.
22. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84(2):F106-10.
23. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res* 1998;17(6):608-16.
24. Kraushar MF, Harper RG, Sia CG. Retrolental fibroplasia in a full-term infant. *Am J Ophthalmol* 1975;80(1):106-8.
25. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2006;26 Suppl 1:S46-50.
26. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101(4 Pt 1):654-7.
27. Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Metabolic acidosis-induced retinopathy in the neonatal rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(3):804-9.
28. Leske DA, Wu J, Mookadam M, Chen Y, Fautsch MP, Holmes JM, et al. The relationship of retinal VEGF and retinal IGF-1 mRNA with neovascularization in an acidosis-induced model of retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res* 2006;31(2):163-9.
29. D'Arcangelo D, Facchiano F, Barlucchi LM, Melillo G, Illi B, Testolin L, et al. Acidosis inhibits endothelial cell apoptosis and function and induces basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression. *Circ Res* 2000;86(3):312-8.
30. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997;156(6):465-70.
31. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999;104(3 Pt 1):514-8.
32. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD000122.
33. 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(22):1572-6.
34. Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39(3):157-65.
35. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):601-5.
36. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001145.
37. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):991-9.
38. DeJonge MH, Khuntia A, Maisels MJ, Bandagi A. Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in infants with estimated gestational ages of 23 to 26 weeks. *J Pediatr* 1999;135(1):102-4.
39. Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, Gerdes J, Bowen FW, Bhutani V. Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediatr* 1995;127(4):632-9.
40. Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P, Fleisher BE, Landers MB. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 1997;17(6):434-8.
41. 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(2):572-6.
42. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-9.
43. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Snellen visual acuity and structural outcome at 5½ years after randomization. *Arch Ophthalmol* 1996;114:417-24.
44. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Multicenter Trial: Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110-8.
45. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105(9):1628-31.
46. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002;109(5):936-41.
47. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002;109(5):928-34.
48. Hardy RJ, Palmer EA, Dobson V, Summers CG, Phelps DL, Quinn GE, Good WV, Tung B; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1697-701.
49. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1998;105(6):992-7.
50. Smith LEH. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177-82.
51. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011 17;364(7):603-15.
52. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105(2):295-310.
53. McGregor ML, Bremer DL, Cole C, McClead RE, Phelps DL, Fellows RR, et al; HOPE-ROP Multicenter Group. High Oxygen Percentage in Retinopathy of Prematurity study. Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation >94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2002;110(3):540-4.

54. Shafiee A, Penn JS, Krutzsch HC, Inman JK, Roberts DD, Blake DA. Inhibition of retinal angiogenesis by peptides derived from thrombospondin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(8):2378-88.
55. Lonchampt M, Pennel L, Duhault J. Hyperoxia/normoxia-driven retinal angiogenesis in mice: a role for angiotensin II. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(2):429-32.
56. Dobson V, Quinn GE, Summers CG, Saunders RA, Phelps DL, Tung B, et al. Effect of acute-phase retinopathy of prematurity on grating acuity development in the very low birth weight infant. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(13):4236-44.