

Prematüre Retinopatisi: Sıklık Azalıyor mu?

Murat Günay¹, Sevilay Topçuoğlu², Gökhan Çelik¹, Tuğba Gürsoy²

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, ²Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul.

ÖZET:

Amaç: Kliniğimizde takip ettiğimiz prematüre olgularda prematüre retinopatisi sıklığını ortaya koymak

Materyal-Metod: Kasım 2011- Haziran 2013 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz hastalıkları polikliniğine dış merkezlerden refer edilen veya aynı hastanenin yeni doğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen toplam 620 prematüre bebeğin dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Doğum haftası, doğum ağırlığı, hastalığa ait bulgular (hastalık zonu, evresi), tedavi edilen olgulara ait bulgular (tedavi şekli, tedavi edildiği postmenstrüel hafta) gibi özellikler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan bebeklerin 320'si (% 51.6) erkek, 300'ü (% 48.4) kız idi. Olguların ortalama doğum haftası 31,21±2,61hf (24-34) ve ortalama doğum ağırlığı 1645,17±552,03 gr (470-3870) idi. Toplam 620 bebeğin 314'ünde (% 50.6) çeşitli evrelerde prematüre retinopatisi (evre 1-3) saptandı. Toplamda 84 (% 13.5) bebekte yüksek riskli eşik öncesi prematüre retinopatisi tespit edilip, bu bebeklere lazer fotokoagülasyon ve intravitreal anti VEGF tedavileri uygulandı. Prematüre retinopatisi gelişimi ile doğum haftası ve doğum ağırlığı arasında anlamlı derecede ters bir ilişki mevcuttu ($p < 0.01$).

Sonuçlar: Erkendoğum haftası ve düşük doğum ağırlığı prematüre retinopatisi gelişiminde en önemli iki etkidir. Tedaviye ihtiyacı olan olguların, tedavinin rutin uygulandığı merkezlerde uygun zamanda uygun tedavisi ile görsel sonuçlar daha iyi oranda sağlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Doğum ağırlığı, doğum haftası, prematüre retinopatisi, prematüre retinopatisi sıklığı

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Dr. Murat Günay

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Eğt.ve Arş. Hast, İstanbul

Tel: 0 533 208 2186

Email: drmurat301@yahoo.com.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 16.09.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 20.10.2013

Retinopathy of Prematurity: Is there a Decline in Incidence

ABSTRACT:

Objective: To report the frequency of retinopathy of prematurity among premature infants in our clinic

Methods: Medical records of 620 premature babies who had been referred to Zeynep Kamil Maternity and Children's Training and Research Hospital for retinopathy of prematurity screening from outer centers or who had been managed in neonatal intensive care unit at the same hospital were investigated retrospectively. Characteristics of infants as gestational age, birth weight, findings pertaining to retinopathy of prematurity (disease zone and stage), findings of treated cases (treatment modality, postmenstrual age at treatment time) were recorded.

Results: Three hundred-twenty (51.6%) of patients were male, 300 (48.4%) were female. Mean gestational age of infants was 31,21±2,61 weeks (24-34) and mean birth weight was 1645,17±552,03 grams (470-3870). Several stages of retinopathy of prematurity (stage 1-3) was detected in 314 (50.6%) of 620 babies during the follow-up period. High risk prethres hold retinopathy of prematurity was detected in 84 (13.5%) babies and laser photocoagulation or intravitreal anti VEGF therapy was applied to the infants. There was a significant inverse correlation between the development of retinopathy of prematurity with gestational age and birth weight.

Conclusion: Early gestational age and low birth weight are the most important parameters in development of retinopathy of prematurity. Visual outcomes are better in cases which are treated appropriately and timely.

Keywords: Birth weight, gestational age, retinopathy of prematurity, frequency of retinopathy of prematurity

GİRİŞ:

Prematüre retinopatisi (PR) düşük doğum ağırlıklı preterminfantlarda görülen retina damarlarının gelişimsel bozukluğudur. Hemen hemen tüm terminfantlarda retina ve retina damar yapısı tamamen gelişmesine rağmen, preterminfantlarda retina damar yapısındaki bu gelişim eksik olmaktadır(1). Optik sinirden başlayıp yaklaşık 32. gestasyon haftasında nazal retina vaskularizasyonu ve 38-40. gestasyon haftalarında temporal retina vaskularizasyonu tamamlanmaktadır (2). Hastalık gelişiminde etkili en önemli risk faktörleri düşük doğum haftası (DH) ve düşük doğum ağırlığı (DA) olarak göze çarpmaktadır(3). Prematüre retinopatisinin en önemli ve en tehlikeli yanı gerektiği vakit tedavi edilmediği takdirde kalıcı körlükle sonuçlanabilmesidir. Ancak bu durum uygun ve zamanında gerçekleştirilen tarama ve tedavi prosedürleri ile önlenmektedir (2). Prematüre retinopatisinde tarama ve tedavi protokollerinin yönetiminde neonatolog ve göz hekimi işbirliği kaçınılmazdır. Neonatolog hekimler özellikle tarama muayenesi amacıyla prematüre bebeği uygun zamanda göz hekimine konsulte etmek durumundadırlar. Prematüre bir bebeğin ilk muayene zamanlamasının ne zaman olması gerektiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Retina dekolmanı oluşturabilecek seviyeye gelmeden önce ve de potansiyel olarak stresli olabilecek tarama muayenelerini azaltmak için postmenstrüel hafta ve postnatal hafta baz alınarak PR'de ilk muayenenin ne zaman olması gerektiği literatürde belirtilmiştir. Buna göre, postmenstrüel 27. hafta ve öncesinde doğan prematürelde ilk muayene zamanı postmenstrüel 31. haftada; postmenstrüel 27. hafta ve üzerinde doğan prematürelde ilk muayene zamanı doğumdan sonraki 4. haftada yapılması önerilmiştir (4,5). Prematüre retinopatisi açısından taranacak bebeklerin tespiti amacıyla literatürde ortak tarama protokolü önerilmiştir. Buna göre, gestasyonel haftası 32 hafta veya altında, doğum ağırlığı 1500 gr veya altında olan prematüre bebeklerin taranması gerektiği belirtilmiştir (7). Ancak sonrasında güncellenen protokolde, DH'sı 30 hafta veya altında, DA 1500 gr veya altında olan infantların PR açısından tarama muayenesi gerektirdiği vurgulanmıştır. Aynı protokolde

DH'sı 30 hafta üzerinde ve DA 1500-2000 gr arasında olup stabil klinik seyirleri olmayan prematüre infantlara da tarama muayenesi önerilmiştir (1). Bu çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz prematüre bebeklerdeki PR sıklığını ve klinik tarama sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık.

MATERYAL-METOD:

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar Kasım 2011- Haziran 2013 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz hastalıkları polikliniğine dış merkezlerden refere edilen veya aynı hastanenin yeni doğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'nde takip edilen bebeklerdi. Doğum haftası 34 hafta ve altında olan bebekler çalışmaya alındı. İlk fundus muayenesi güncel PR tarama protokolüne uygun zamanda gerçekleştirildi (1,4,5). Pupillalar muayeneden yarım saat önce beş dakika ara ile üç kez % 0.5 Tropicamid (Tropamid Forte; Bilim; Türkiye) ve % 2.5' luk Fenilefrin HCl (Mydfrin; Alcon; USA) damlatılarak dilate edildi. Muayeneler binoküler indirekt oftalmoskop yardımı ile 28 dioptrilik lens kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalığın bulunduğu zon ve evre International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) standartlarına uygun olarak belirtildi (8). Tedavi endikasyonu ETROP kriterlerine göre belirlendi(6) ve tedavi ihtiyacı olan bebeklere lazer fotokoagülasyon (LFK) veya intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) tedavileri uygulandı. Bebekler ortalama 6 kez (2-13) muayene edildi. Prematüre retinopatisi görülme oranını daha iyi belirlemek amacı ile DH ve DA açısından hastalar gruplandırıldı. Hastalar DH zamanına göre; 28 hafta ve altı, 28-32 hafta, 32-34 hafta; DA'na göre; 1000 gr ve altı, 1001-1250 gr, 1251-1500 gr, 1501 gr ve üzeri olarak gruplara ayrıldı. Tip 1 PR gelişen hastalar da DH ve DA'na göre değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler:

İstatistiksel analizler için NCSS ((Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) progra-

mı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama,Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum,Maksimum) yanı sıra parametreler arasılışkilerin değerlendirilmesinde Spearman'sKorelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

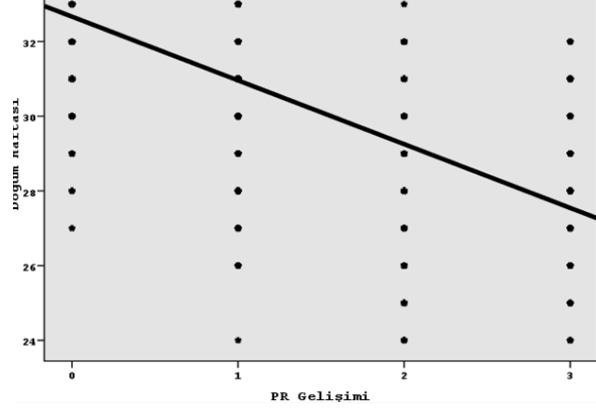
BULGULAR:

Çalışmaya 320'si (% 51.6) erkek, 300'ü (% 48.4) kız olmak üzere toplam 620 bebek dahil edildi.OlgularınortalamaDH'sı $31,21\pm 2,61$ hf (24-34) ve ortalama DA $1645,17\pm 552,03$ gr (470-3870) idi. Çalışmada DH'sı 28 veya altında olan olgu sayısı 108 (% 17.4), DH'sı 29-31 arası olan olgu sayısı 158 (% 25.5), DH'sı 32-34 arası olan olgu sayısı 354 (% 57.1) idi. Çalışmada DA 1000 gr ve altında olan olgu sayısı 90 (% 14.5), 1001-1250 gr arası olan olgu sayısı 82 (% 13.2), 1251-1500 gr arası olan olgu sayısı 87 (% 14.1), 1501 gr ve üzeri olan olgu sayısı 361 (% 58.2) idi. Toplam 620 bebeğin 314'ünde (% 50.6) çeşitli evrelerde PR (evre 1-3) saptandı. Bu olguların 162'sinde (% 26.1) evre 1 PR, 88'inde (% 14) evre 2 PR, 64'ünde (% 10.3) evre 3 PR mevcuttu(tablo 1).

Tablo 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (PR: Prematüre retinopatisi)

	n	%		
Cinsiyet	Erkek	320	51,6	
	Kız	300	48,4	
Doğum Haftası	≤ 28	108	17,4	
	29-31	158	25,5	
	32-34	354	57,1	
Doğum Ağırlığı	≤ 1000 gr	90	14,5	
	1001-1250 gr	82	13,2	
	1251-1500 gr	87	14,1	
	≥ 1501 gr	361	58,2	
PR	Yok	306	49,4	
	Var	314	50,6	
	Evre 1	162	26,1	
	Evre 2	88	14,2	
	Evre 3	64	10,3	

Prematüre retinopatisi gelişimi ile DH'sı ve DA arasında anlamlı derecede bir ilişki mevcuttu. Doğum haftası ve DA azaldıkça PR görülme oranı artmakta idi ($p<0.01$)(şekil 1, şekil 2).



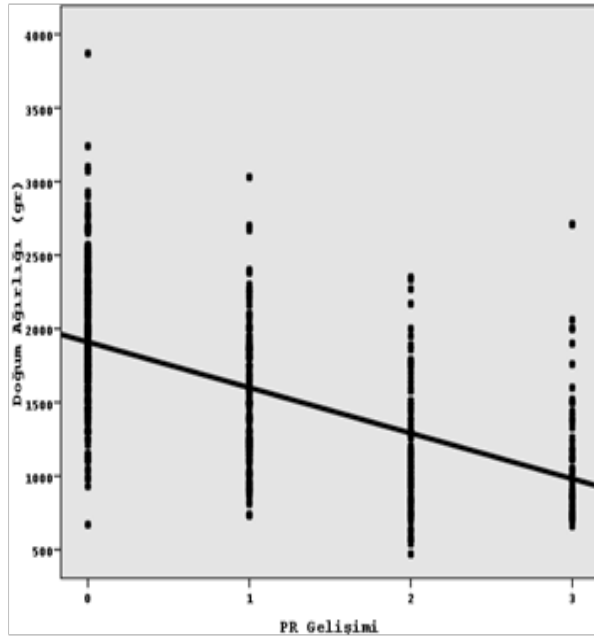
Şekil 1: PR gelişimi ile DH ilişkisi (PR:Prematüre retinopatisi DH:Doğum haftası)

Doğum haftası ve DA'na göre evrelerin oranlarının dağılımları tablo 2, şekil 3 ve şekil 4'te sunulmuştur.

Tablo2: DoğumHaftası ve DoğumAğırlığına Göre Evrelerin Dağılımı (PR:Prematüre retinopatisi)

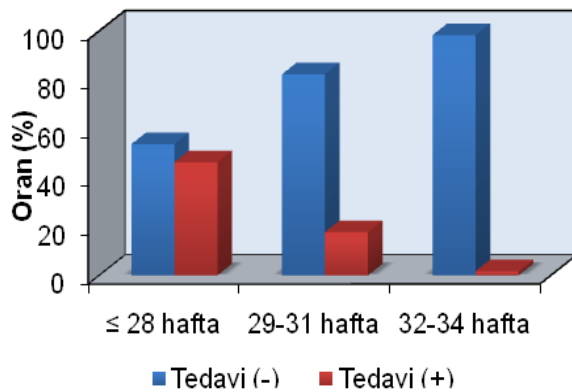
Doğum Haftası	(hf)	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Toplam PR sayısı	
		(n=162)	(n=88)	(n=64)		
	n(%)	n (%)	n (%)	n (%)		
≤ 28	108 (33,2)	28	41	35	104	
29-31	158 (37,2)	64	27	26	117	
32-34	354 (29,6)	70	20 (%5,6)	3	93	
Doğum Ağırlığı						
≤ 1000	90 (27,3)	18 (%20,0)	38	30	86	
1001-1250	82 (22,3)	39	17 (%20,7)	14	70	
1251-1500	87 (16,9)	30	13	10	53	
≥ 1501	361 (33,5)	75 (%20,8)	20 (%5,5)	10	105	

Toplamda 84 (% 13.5) bebekte yüksek riskli eşik öncesi (tip 1) PR tespit edilip, bu bebeklere tedavi (LFK veya intravitrealantiVEGF) uygulandı. Tedavi uygulanan olguların ortalama DH' sı 27.95 ± 2.18 hf (24-32), ortalama DA 1113.84 ± 320.45 gr (540-2710) idi. Olguların ortalama tedavi zamanı 34.89 ± 2.54 (28-42) postmenstrüel hafta idi.

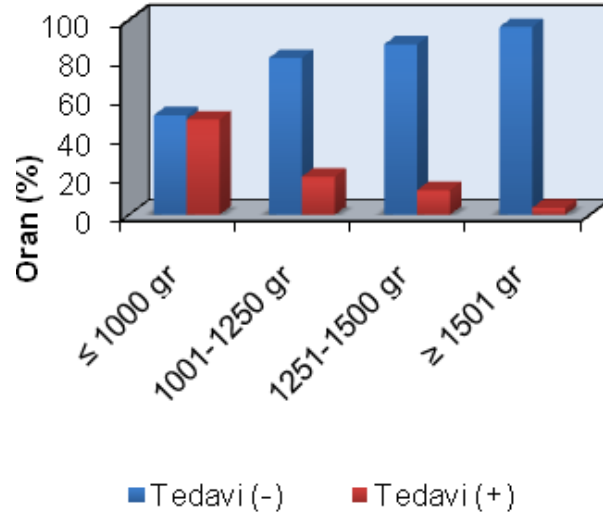


Şekil 2: PR gelişimi ile DA ilişkisi (PR: Prematüre retinopatisi DA: Doğumağırlığı)

Tedavi alan 84 bebeğin 50'sinin (% 59.5) DH'sı 28 hafta ve altında, 28'inin (%33.3) DH'sı 29-31 hafta, 6'sının (% 7.2) DH'sı 32-34 hafta idi. Tedavi edilen bebeklerin 44'ünde (% 52.4) DA 1000 gr ve altında, 16'sında (% 19.1) 1001-1250 gr arasında, 11'inde (% 13.1) 1251-1500 gr arasında, 13'ünde (% 15.4) 1500 gr ve üzerinde idi.



Şekil 3: Doğum haftalarına göre tip 1 PR görülme sıklığı. (Tedavi (+) olan olgular tip 1 PR gelişen bebekleri ifade etmektedir)



Şekil 4: Doğum ağırlığına göre tip 1 PR görülme sıklığı. (Tedavi (+) olan olgular tip 1 PR gelişen bebekleri ifade etmektedir.)

TARTIŞMA:

Prematüre retinopatisi, çocukluk çağındaki en önemli körlük nedenlerinden biri olup insidansı, gelişmiş ülkelerde %4 iken, gelişmekte olan ülkelerde %40 düzeylerine varmaktadır(9). Yardımcı üreme metodlarının artması ve yenidoğan yoğun bakım koşullarının iyileşmesiyle giderek daha küçük prematürelerin yaşam oranlarının artmasından dolayı PRgörülmeye sıklığı her geçen gün daha da artmaktadır. Düşük DH'sı ve düşük DA, PR'nin meydana gelmesinde en önemli iki parametre olarak yer almaktadır (1-3). Hastalık oluşumunda etkili diğer risk faktörleri arasında asidoz, uzun süreli oksijen alımı, hiperbilirubinemi, kan transfüzyonu, anemi, nekrotizanenterokolit, apne, hipokapni, vitamin E eksikliği, uzun süreli parenteral beslenme sayılmaktadır (3,8,10). Hastalığın oluşum mekanizmasında, retinalvasküler gelişimdeki duraksama temel patolojiyi teşkil etmektedir. Normal retinalvasküler gelişimvaskülogenezis ve anjiogenesis olmak üzere iki aşamada olmaktadır. İlk aşama olan vaskülogenezis aşamasında primitif vasküler yapılar oluşmakta, sonrasında anjiogenesis aşamasında bu vaskülyapılarından vaskülerendotelial büyüme faktörünün (VEGF) de etkisi ile omurcuklanma şeklinde yeni kan damarları meydana gelmektedir. Prematüre doğum sonrası, retina relatif olarak hiperoksik bir çevre-

ye maruz kalır. Sonrasında periferikavasküler retina hipoksik hale gelmekte ve hipoksinin indüklediği kontrolsüz VEGF artışı anormal damar yapılanmalarına neden olmaktadır. Patogeneizde rol oynayan diğer bir faktör de insülin benzeri büyüme faktörüdür (IGF-1). Kaynağı amniyotik sıvı ve plasenta olan IGF-1 seviyeleri son trimesterde yüksek seviyeye ulaşır ancak prematüre doğumla birlikte bir anda azalan IGF-1 seviyesi sonucu VEGF baskın hale gelerek hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynar (11). Prematüre retinopatisi insidansını saptama amacı ile ülkemizden de birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Yalaz ve ark. (12) ortalama DH'sı $31,9 \pm 3,6$ hafta (25-37 hafta) ve ortalama DA 1392.04 ± 279.10 gr (680-2360 gr) olan 135 prematüre bebekte PR insidansını % 3 olarak bulmuştur. Sönmez ve ark. (13) ortalama DH'sı 29.5 ± 2.1 (24-34) hafta, ortalama DA 1241 ± 290 gr (610-2000) olan 199 bebeğin 113'ünde (% 56.8) PR tespit etmişlerdir. Öner ve ark. bu oranı 306 prematüre bebeğin 64'ünde % 20.9 olarak bulmuştur (14). Kavurt ve ark. 765 prematüre bebeğin 118'inde (% 15.4) PR saptamıştır (15). Özbek ve ark. ise 179 prematüre olguda PR görülme oranını % 36.3 olarak belirtmişlerdir (16). Bizim serimizde ise tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde PR oranı % 50.6 olarak bulunmuştur. Hastanemizin, İstanbul'un en önemli referans merkezlerinden birisi olması ve takip edilen 1500 gr altı bebek sayısının çok fazla olması nedeniyle, PR oranının yüksek çıktığını düşünmekteyiz. Düşük gestasyonel yaş ve DA ile belirlenen immatüritenin en önemli risk faktörü olduğu PR'de, hastalığın sıklık ve şiddetine yönelik farklı ülkelerden farklı dağılım aralıklarında sonuçlar bildirilmiştir. Bunlardan en önemlisi randomize çok merkezli geniş bir çalışma olan Cryotherapy for Retinopathy of prematurity (CRYO-ROP) çalışmasında 1251 gr'dan küçük 4099 prematüre bebekte herhangi bir evrede PR görülme oranı % 65.8 olarak bulunmuştur (17). Bunun haricinde PR görülme sıklığını Schalif-Delfos ve ark. (18) 581 bebekte %27.4, Fledelius ve ark. (19) 591 bebekte % 31, Charan ve ark. (20) 165 bebekte % 47.2, Phan ve ark. (21) 225 bebekte % 45.8 olarak göstermişlerdir. Burada söz konusu rakamlarda gözlenen

farklılıkların nedeni olarak serilerdeki mevcut olgu sayısı, çalışmalarda kullanılan PR gelişimini etkileyen muhtelif risk faktörleri gösterilebilir. Ancak bahsi geçen çalışmalarda ortak özellik, DH'sı ve/veya DA'nın PR gelişimi ile çok kuvvetli bir ilişki gösterdiği ve düşük DH'sı, düşük DA'na sahip olan bebeklerin mutlak anlamda PR tarama muayenelerinden geçirilmesinin önerilmesidir. Bildirilen bu değerler, bizim saptığımızı değerler ile benzerlik göstermektedir. Yine yapılan bir çalışmada Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ'nde takipli 150 bebeğin 70'inde (% 46.7) PR saptanmıştır (3). Aynı çalışmada PR gelişen bebeklerin 37'inde (% 24.7) yüksek riskli eşik öncesi tip 1 PR tespit edilmiş olup, bu hastalar tedavi için başka merkezlere referans edilmiştir. Tedavi ihtiyacı olan tip 1 PR'ye sahip bebeklerde, hastalık gelişimi ile DA arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Düşük DA'nın, tip 1 PR gelişiminde önemli bir yer teşkil ettiği bu çalışmada davurgulanmıştır. Bizim serimizde de PR insidansı % 50.6 olarak bulunmuştur. Bu oran, daha önce hastanemizden yapılan çalışmadaki oranla büyük benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda tedavi endikasyonu konulan olguların oranı ise % 13.5 olarak bulunmuş olup önceki çalışmada bu oran % 24.7 olarak belirtilmiştir. Ayrıca çalışmamızda DA ve DH'sı ile PR gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Doğum ağırlığı ve DH azaldıkça PR gelişme riski anlamlı derecede artış göstermektedir.

Prematüre retinopatisinde tedavi şekli olarak kriyoterapinin belirtildiği CRYO-ROP çalışması erken dönemde kabul edilebilir sonuçlar gösterse de uzun dönemde görme fonksiyonu açısından % 44 gibi bir başarı ortaya koymuştur (17). Sonrasında ETROP çalışması PR'de erken tedavinin komplikasyonları önlemedeki önemini belirtmiştir. Ayrıca kriyoterapiye kıyasla daha az oranda travmatizan olan lazer fotokoagülasyon (LFK) prosedürü asıl tedavi modalitesi olarak kabul görmüştür. Günümüzde avasküler retinanın lazer ile ablasyonu esas tedavi şekli olarak önerilmekte ve kriyoterapiye nazaran daha olumlu sonuçlar getirmektedir. ETROP çalışmasında eşik öncesi hastalık tanımlanmış olup, yüksek

riskli eşik öncesi tip 1 hastalığa sahip bebeklerin eşik hastalığa erişmeden erkence tedavi edilmesiyle görme yeteneğindeki olumsuz sonuçların % 19.5'ten % 14.5'e, gözdeki yapısal olumsuz sonuçların ise % 15.6'dan % 9.1'e düştüğü gözlenmiştir (6). Hastalıkta tedavi endikasyonunu belirleyen bir diğer önemli faktör de 'plus' hastalığın varlığıdır. Çalışmamızda LFK tedavisi uyguladığımız olguların tümünde yüksek riskli eşik öncesi tip 1 hastalık beraberinde plus hastalık mevcuttu. Sonrasında intravitrealantiVEGF (bevacizumab) tedavisinin geniş serili bir çalışma olan BEAT-ROP çalışması ile özellikle Zon 1 PR olgularında, LFK tedavisine göre daha başarılı sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir (22). Literatürde yer alan başka çalışmalar da antiVEGF tedavisinin olumlu sonuçlarını ortaya koymuştur (23-25). Çalışmamızda çoğu Zon 1 PR olan yüksek riskli eşik öncesi PR olgulara da (34 olgu) antiVEGF tedavi uygulanmıştı. Hem YYBÜ'nde takipli hem de dışarıdan refere edilen fazla sayıda hasta nedeni ile hastanemiz PR takip ve tedavisinde önemli bir merkezdir. Hastalık riski taşıyan prematürelerin düzenli tarama muayenesi ve uygun zamanda uygun tedavileri ile körlük riskleri yüksek oranda azalmaktadır. Hastaların göz taramasına yönlendirilmesinin sorumluluğu çocuk hekimlerine ait iken, ilk muayenesi yapılan hastanın daha sonraki muayene ve girişimlerinin endikasyonları ve zamanlaması ise göz hekimlerinin sorumluluğundadır. Tedavi endikasyonu olan yüksek riskli olguların PR tedavisinin yapıldığı merkezlere yönlendirilmesi bu anlamda büyük önem taşımaktadır. Prematüre retinopatisi sıklığında ciddi bir azalma görülmemekle beraber, hastalık üzerinde etkili faktörleri tanımlama açısından geniş serili başka çalışmalar da ihtiyaç olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95
2. Sarıcı SÜ, Mutlu FM, Altınsoy HI. Prematüre retinopatisi. *Çocuk Sağlığı Hast. Derg.* 2008;51:51-61.
3. Altan T, Ovalı F, Eser İ, Uysal S, Acar N, Atay E, Ünver YB, Kapran Z. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde taranan bebeklerde prematüre retinopatisi sıklığı ve ilişkili faktörler. *Ret-Vit*. 2008;16:269-72.
4. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR; Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1572-76
5. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al; CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(11):1470-76
6. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-96
7. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 1997;104:888-89
8. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.
9. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ*. 2001;79(3):227-32.

10. Özcan A, Soyulu M, Demircan N, Satar M, Narlı N. Prematüreretinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *Türk Oftalmol. Gaz.* 1997;27: 290-94.
11. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):83-8
12. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akisu M, Akkın C, Menteş J, Kültürsay N. Prematüre Retinopatisi Risk Faktörleri ve Koruyucu Önlemler. *Türk Klinikleri J. Pediatr* 2003;12(1):1-8
13. Sönmez K, Özcan PY, İlhan B, Altuntaş AK. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Bebeklerde Prematüre Retinopatisi Sıklığı, Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri ve Tedavi Sonuçları. *Ret-Vit.* 2011;19(4):225-30.
14. Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkılıç K, Çetin N. Prematüre Retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. *Erciyes Tıp Derg.* 2005;27(3):104-9.
15. Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, Baş AY, Demirel N, Türkbay D. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı Hast. Derg.* 2012;55:125-31.
16. Özbek E, Genel F, Atlıhan F, Güngör İ, Malatyalı R, Menteş J, Berk T. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *Behcet Uz Çocuk Hast. Derg.* 2011; 1(1):7-12
17. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.
18. Scalif-Delfos NE, Cats BP. Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:72-75
19. Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish country. Epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:38-41
20. Charan R, Dogra MR, Gupta A, et al. The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol.* 1995;43:123-26.
21. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003;40:208-12.
22. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina.* 2008;28(6):831-8
23. Mintz-Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. *Early Hum Dev.* 2012;88(12):937-41
24. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):150-58
25. Harder BC, von Baltz S, Schlichtenbrede FC, Jonas JB. Early refractive outcome after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(6):800-1