

Prematüre Retinopatisi

Hilal Özkan*, Nilgün Köksal*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Prematüre retinopatisi (ROP) düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşun ve patogenezi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. ROP çocukluk döneminde körlüğe en çok yol açan nedenlerden birisidir (1).

İlk olarak 1942 yılında Terry (2) tarafından prematüre bebeklerde lens arkasında fibroblastik doku 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 (3).

Patogenez

Retinal kan damarlarının gelişimi gestasyonun 4. haftasında başlar ve nazal retinada 36., temporal retinada ise 40. gestasyonel haftada tamamlanır. Zamanında doğmuş bebeklerde retina damarlanması tam olarak oluşmuşken, prematüre doğan bebeklerde gestasyon haftası ne kadar küçükse o kadar eksiktir (4-6).

Intrauterin yaşamda fetusun arteriyel oksijen basıncı 30-35 mmHg olup, bebek doğar doğmaz aldığı soluklarla bu değer 60-80 mmHg'ya ulaşır. Ek olarak prematüre bebeklerin önemli bir sorunu olan respiratuvar distres sendromu ve diğer solunum problemleri nedeniyle uygulanan solunum destek tedavilerinin oluşturduğu hiperoksi, prematür retina damarlarında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını baskılar ve retina damarlanması durur. Prematüre retinopatisinin bu ilk başlangıç evresi "Faz I: Hiperoksik Faz" olarak tanımlanmaktadır (4,7). Tekrarlayan apnelar, bronkopulmoner displazi, anemi gibi prematüre bebeklerde hipoksiye yol açan çeşitli faktörlerin varlığında retinanın metabolik aktivitesinin artışı sonucunda, VEGF salınımı yeniden artar. VEGF'deki bu artış retinada nadiren normal, sıklıkla anormal yeni damarlanmanın başlamasına yol açar. Yeniden damarlanma normal olursa prematüre retinopatisi geriler. Anormal damarlanma sonucunda ise ilerleyici retinopati meydana gelir. VEGF artışıyla yeniden damarlanmanın olduğu bu evre "Faz II: Hipoksik Faz" olarak tanımlanmaktadır (4,8).

Retinal kan damarlarının gelişiminde, oksijenin VEGF'e etkisi önemli role sahip olmasına rağmen, patogenezi diğer biyokimyasal mediatörler de yer almaktadır. Bu mediatörlerin başında insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) gelmektedir. IGF-I düzeyindeki azalma ile ROP arasında çok yakın bir ilişki vardır. IGF-I hem VEGF aktivitesi arttırarak hem de VEGF'den ve hipoksiden bağımsız olarak etki eden önemli bir faktördür (9).

Siklooksijenaz (COX) enzim sisteminin ROP gelişiminde rol oynadığı, COX 2 inhibisyonunun ROP oluşumunu engellediği sıçanlarda gösterilmiştir (10).

Hücre yüzey proteinleri olan integrinlerin de retinanın vasküler gelişiminde önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Özellikle vitronektin reseptörünün retina neovaskülarizasyonunda rol oynadığı yapılan hayvan deneyleriyle ortaya konulmuştur (11).

Risk Faktörleri

Gestasyonel Yaş ve Düşük Doğum Ağırlığı

Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı küçüldükçe ROP gelişme riski artmaktadır. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) grubunun çalışmasının verilerine göre, 1000-1250 gram arasında olan bebeklerin %47'sinde, 750 gramdan küçük olan bebeklerin %90'ında çeşitli derecelerde ROP saptanmıştır. Stage III ROP, 1000-1250 gram arasında olanların %8'inde, <750 gram olanların ise %37'sinde saptanmıştır. Benzer durum gestasyonel yaş için de geçerlidir, 28 haftadan erken doğan bebeklerin %83'ünde, 31 haftadan küçük olan bebeklerin %30'unda ROP saptanmıştır (12). Aroe ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada ROP insidansı %11-60 olarak bulunmuş ve <28 haftalık bebeklerde %60, <30 haftalık %41 oranında bildirilmiştir.

Oksijen Etkisi

Risk faktörleri arasında en çok patogenezin de temelinde yatan oksijen tedavisi yoğunluğu üzerinde durulmaktadır. Ek oksijen uygulama süresinin oksijen konsantrasyonu, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığından bağımsız olarak ROP gelişiminde etkili faktör olduğu öne sürülmektedir. Hiperoksi retinal damarlarda vazokonstriksiyona yol açarak 48-72 saat içinde retinal damarlarda kalıcı hasara neden olmaktadır (14,15). Hiperoksi, hipoksi ve oksijen durumunda dalgalanmalar gelişen retinal yapıda hasara yol açar. Bu durum tipik olarak ciddi respiratuvar distresli ve dolaşım bozukluğu olan çok hasta preterm bebeklerde görülür. Hiperoksi lipid peroksidasyonunu artırarak hücre organellerinin lizisine, membranların hasarına, hücre membran fonksiyonu kaybına yol açmaktadır (16). Yapılan çalışmalarda arteriyel oksijen düzeyinin yüksek olması ve uzun süre yüksek düzeyde kalmasının ROP insidansını artırdığı belirtilmiştir (15).

Ciddi hipoksi ve iskemi de retinada hücrel bütünlüğün bozulmasına ve enerji kaybına yol açarak ROP gelişimini kolaylaştırır. Ayrıca hipoksi esnasında serbest radikallerin oluşumu ve azalmış antioksidan aktivite, reperfüzyon ve reoksijenasyon esnasında lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (16).

Hipo-hiperkarbi

Hiperkarbi de ROP gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Yenidoğan farelerde oksijenin yaptığına benzer preretinal neovaskülarizasyona yol açarak retinopati yaptığı gösterilmiştir. Hiperkarbi ve hipokarbi epizodları ve hipokarbi ile ROP'un şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (17,18).

Lucey ve arkadaşları (19) serebral ve retinal perfüzyonun azaldığı durumlarda ROP riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Periventriküler-Intraventricüler kanama (IVH)

IVH evre 3 ve 4 ve periventriküler lökomalazi ile ROP arasında çok yakın bir ilişki vardır. Bu ilişkinin retinanın nöral doku yapısında olması ve santral sinir sisteminin bazı bölgeleri ile benzer dolaşım sistemine sahip olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Kan akımı regülasyonundaki bozukluklar hem santral sinir sistemi, hem de retinal dokunun zedelenmesine neden olmaktadır (20-23).

Vitamin E

Antioksidan özelliğinden dolayı E vitamini ile ROP gelişimi arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Prematürelere E vitamininin plazmada normal düzeyin altında olması nedeniyle çeşitli dozlarda E vitamini tedavileri denenmiş, bu çalışmaların bir kısmında E vitamininin ROP görülme sıklığını azaltmasa da ciddi seyirli ROP gelişimini azalttığı saptanmıştır (24).

Transfüzyon

Kan değişimi ve transfüzyonu sırasında kullanılan kanların erişkin tipi hemoglobin içermesi nedeniyle dokulara daha yüksek oranda oksijen gitmekte ve bu durum retinal damarlarda zedeleyici etki yaparak ROP gelişimini kolaylaştırmaktadır (25,26). Hammer ve arkadaşlarının (27) çalışmasında bebeklere transfüze edilen yetişkin hemoglobinin, fetal hemoglobine oranla daha etkili oksijen taşıdığı, bunun da doku oksijenlenmesini bekleneenin üzerinde arttırdığı gösterilmiştir.

Donör kanındaki eritrositler kısa ömürlüdür ve dolaşımdan çekildiklerinde içerdikleri demir depolanır. Bu demir birikimine yol açarak ROP gelişiminde rol oynar. Serbest demirden korunma transferrin ile sağlanır, fakat prematürelere bu proteinin düzeyi de çok düşüktür. Inder ve arkadaşları (28) tarafından yapılan çalışmada çok düşük doğum ağırlığına sahip prematüre bebeklerde ilk yedi günde fazla eritrosit transfüzyonunun serum demiri ve transferrin saturasyonunda artışa neden olarak gestasyonel yaş, postnatal steroid kullanımı ve oksijen tedavisi gün sayısından bağımsız olarak ROP riskini arttırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada serum demirinin hidrojen peroksit ve süperoksit gibi düşük reaktiviteye sahip radikalleri yüksek reaktiviteye sahip hidroksil radikale çevirerek lipid peroksidasyonunu tetikleyen güçlü bir oksidatif hasar etkeni olarak rol oynadığı gösterilmiştir.

Işık Etkisi

Yoğun bakım ünitelerindeki ışığın ROP gelişimi üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Işığa maruz kalmanın fototoksikite veya serbest oksijen radikalleri oluşturarak ROP'a yol açabileceği düşünülmektedir. Phelps ve arkadaşları (29) aşırı ışığa maruz kalmanın ROP gelişimini hızlandırdığını ileri sürerken, Reynolds ve ar-

kadaşları (30) ise ortam ışığını azaltmanın ROP gelişimini azaltmadığını göstermişlerdir.

Sümfaktan Tedavisi

Sümfaktan tedavisi ile çok düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin yaşam oranında belirgin artışlar elde edilmiştir. Günümüzde doğum ağırlığı 750-1000 gram arasında olanların ise yaklaşık %90'ı yaşamaktadır (31). Ancak sümfaktan tedavisinin ROP sıklığını arttırmadığı düşünülmektedir (32-36).

Diğer yandan çok küçük prematür bebeklerin yaşam oranının artmasının ROP sıklığını arttırdığı, fakat uygun tarama ve tedavi protokolleri sayesinde görme kaybının çok azaldığı ileri sürülmektedir (37). Sıklık oranı değişmemiş olsa da yaşam oranını artırması nedeni ile ROP'tan etkilenen mutlak hasta sayısında artış olmaktadır.

Kortikosteroid Tedavisi

Antenatal steroid uygulamasının hem ROP sıklığını hem de ROP şiddetini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları da steroid uygulamasının preretinal ve subretinal neovaskülarizasyon gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Doğum öncesi steroid kullanımının retinal damar matürasyonunu hızlandırıp kapiller stabilizasyon sağladığı ve bu şekilde ROP sıklığını azalttığı ileri sürülmüştür (33,38,39).

Postnatal dönemde kullanılan steroidlerin ROP üzerine etkisi ise, bronkopulmoner displazi nedeniyle kortizol tedavisi alan hastalarda araştırılmış ve krioterapiye giden vaka sayısını azalttığı belirtilmiştir (40). Bu bulgunun tersine, kortizolün ROP riskini artırdığını gösteren çalışmalar da vardır. Haroon ve arkadaşları (41) tarafından postnatal deksametazon uygulanan, doğum ağırlığı 1000 gramdan düşük olan bebeklerde ROP sıklığı %77, şiddetli ROP (evre> III) sıklığı ise %52 olarak bildirilmiştir.

ROP gelişimi ile postnatal kortikosteroid tedavisi arasında anlamlı ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (42,43).

Perinatal Faktörler

ROP gelişiminde bazı ırksal farklılıklar vardır. CRYO-ROP grubu siyah bebeklerde daha az ROP geliştiğini saptamıştır. Diğer ırksal gruplar beyaz bebeklerle karşılaştırıldığında ROP riski benzerdir (12).

Erkek cinsiyet bazı çalışmalarda bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Erkek bebeklerde genellikle daha kolay etkilenir oldukları, RDS ve mortalite insidansı yüksek olduğu için görme problemlerinin de insidansı yüksektir (44).

Gebelik toksemisinin ROP insidansına olan etkisi konusunda çalışmaları çelişkilidir. Fetusun matürasyonunun toksemide hızlandığı, ROP'un daha az görüldüğü belirtilmekle birlikte (21), toksemisinin ROP riskini artırdığını belirten görüşler de vardır (45).

Intrauterin büyüme geriliği ile ROP arasındaki ilişkiye bakıldığında farklı sonuçlar olduğu, alta yatan nedene bağlı olarak ROP ile ilişkili olabileceği görülmüştür (32, 46).

Bazı çalışmalarda kandida sepsisinin ROP sıklığını arttırdığı gösterilmiş olsa da son çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Mittal ve arkadaşları (47) tarafından kandida sepsisinin ROP şiddetini ve lazer cerrahisi gereksinimini beş kat artırdığı saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda ise kandida sepsisi ile ROP arasında anlamlı ilişki ortaya konamamıştır (32, 48).

İnfertilite tedavisinde in-vitro fertilizasyon uygulanan annele- rin bebeklerinde ROP sıklığı diğer tekniklerin uygulandığı anne-

lerin bebeklerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle in-vitro fertilizasyon uygulanan anne bebeklerinde daha dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir (49).

Mekanik ventilasyondaki gün sayısında artma ile ileri evrelerdeki ROP arasında anlamlı bir birliktelik saptanmıştır. Metabolik asidozu olan, resüsitasyona gerek gösteren ve Apgar skoru düşük olan bebeklerde de ROP riski artmaktadır (27).

Uzamış total parenteral nütrisyon (TPN), bronkopulmoner displazi (BPD) ve nekrotizan enterokolitin ROP için anlamlı bir risk faktörü olduğu görülmüştür (18,25,44). Doğumdan önce annenin beta bloker kullanması, annede hipertansiyon, maternal diyabet, üçüncü trimestirde kanama, annenin hamilelikte çok sigara içmesi, multipl doğumlar ROP gelişimini etkileyen diğer faktörlerdir (18,44,50).

Klinik Tanımlama ve Sınıflama

Hastalığın klinik şekilleri akut (aktif) ve kronik (skatrisyel) ROP başlıkları altında incelenir (1).

Akut ROP: Uluslararası ROP sınıflamasına göre, vasküler proliferasyonun evresi, hastalığın yerleşim alanı ve tutulum miktarı göz önüne alınarak incelenir. Klinik olarak vasküler proliferasyona göre yapılan evreleme sıklıkla kullanılır (1,5).

Vasküler Proliferasyona Göre Evreler

Evre 1: Demarkasyon hattı; vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayırır.

Evre 2: Sırt (ridge); hacmi olan yüzeyden kabarık yapı.

Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması.

Evre 4: Subtotal retina dekolmanı.

Evre 5: Total retina dekolmanı.

Kronik hastalık: Aktif ROP'u olan olguların %20'si skatrisyel döneme ilerler (51). Klinik bulguları erken dönemde myopi ve periferel retinada pigmenter değişiklikler ile başlayan ilerleyen evrelerde vitreoretinal fibrozis, arka kutupta çekintiler, ileri evrede retina dekolmanı ve lens arkasında tam fibrovasküler doku halkası şeklinde kendini gösterir (1).

Tanı ve Tarama

Prematüre bebeklerin ne zaman ve ne sıklıkla muayene edilmesi gerektiği halen tartışma konusudur. American Academy of Pediatrics, Academy of Ophthalmology ve American Academy of Pediatric Ophthalmology kriterlerine göre 1500 gr. altında veya 28 haftadan küçük veya 1500 gramın üzerinde olup klinik olarak problemi olan bebeklerin pediatrik oftalmolog tarafından dilatasyonla fundus muayenesi önerilmektedir. Royal Collage of Ophthalmologists ve British Association of Perinatal Medicine ise 1500 gram ve altında veya 31 hafta ve altında olan her bebeğin ve bu kriterlerin dışında olmakla birlikte klinik durumu kötü olan bebeklerin göz hekimi tarafından muayenesini önermektedir (52).

Muayene Zamanı

Risk grubuna dahil olan prematüre bebeklerde postkonsepsiyonel 31-33 hafta veya doğum sonrası 4-6 haftalar arasında (hangisi erkense) ilk muayene yapılmalıdır. Daha sonraki kontrol muayenelerinin sıklığı ve cerrahi müdahale kararı, saptanan

ROP'un evresine bağlıdır. Ancak ilk muayene normal de olsa tam retinal vaskülarizasyon gelişene kadar 1-2 hafta ara ile değerlendirme yapılmalıdır. Ardışık iki kontrolde evre II ROP varlığında tam vaskülarizasyon gelişene kadar 4-8 hafta, evre III varlığında ise her hafta kontrol muayeneleri yapılmalıdır. Ardışık iki kontrolde gerileme var ise 4-8 hafta ara ile kontrollere devam edilmelidir. Evre III ROP saptanır ise 72 saat için- de tedavi planlanmalıdır. Retinal vaskülarizasyon tamamlandıktan sonra da yaşam boyu yıllık kontrollere devam edilmelidir (37,38,53).

Tedavi

ROP'un tedavisi, önleyici yaklaşımlar, oluşan retinopatinin ilerlemesini engelleyen uygulamalar ve ilerlemesi engellenememiş ROP için düzeltici tedavileri içerir (1,4).

Önleyici Yaklaşımlar

Prematüre doğum eyleminin kontrolü ve hipoksi-hiperoksinin önlenmesi ROP riskini azaltan başlıca faktörlerdendir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ışığın azaltılması, E vitamini uygulamaları tartışmalı olmakla birlikte ROP gelişimini önlediği gösterilmiştir (1,4).

Engelleyci Uygulamalar

Şiddetli ROP geliştiğinde periferel avasküler retinanın ablasyonuna dayanmaktadır. Kriyoterapi ve laser tedavisi ile uygulanmaktadır (1,4).

Kriyoterapinin etkinliğini göstermek için oluşturulan çalışma grubuna göre (CRYO-ROP) kriyoterapi için uygun görülen zaman, eşik hastalık tespit edildikten sonraki ilk 72 saat olarak belirlenmiştir (12). Erken dönem sonuçlarına göre kriyoterapi uygulanan olguların %26'sının, uygulanmayanların ise %45'inin görme keskinliğinin 3.5 yıllık izlem sonunda 20/200'ün altına düştüğü gösterilmiştir (12,54).

Fotokoagülasyon, indirekt oftalmoskoplara monte edilen lazerlerin geliştirilmesinden sonra oldukça yaygınlaşmıştır. Bebekte daha az rahatsızlık hissi oluşturmada, gözde çok fazla manipülasyon gerektirmemekte ve kriyoterapi ile ulaşılması zor olan lezyonlara kolaylıkla müdahale edilmesini sağlamaktadır. Gözde daha az enflamasyona ve daha az sistemik sorunlara neden olmaktadır. Kriyoterapi ile etkinlik açısından bir fark bulunmamıştır (55-57).

Düzeltilici Tedavi

İleri evre ROP olgularında sıklıkla retina dekolmanı meydana gelir. Skleral çökeltme, vitrektomi uygulanan cerrahi tedavi yöntemleridir. Cerrahi sonrası sağlanan anatomik şifaya rağmen, fonksiyonel şifa düşük oranlarda kalmaktadır (1).

Prognoz

CRYO-ROP grubunun çalışma verilerine göre 750 gramın altındaki bebeklerin %90'ında, 27 haftadan küçük bebeklerin %83'ünde ROP gözlenmektedir. Bu olguların çoğunda kendiliğinden gerileme gözlenirken, ilk grubun %15.5'inde, ikinci grubun ise %10.4'ünde lazer tedavisi veya kriyoterapi gerekmektedir (58).

ROP'a bağlı körlük ve ciddi görme azlığı sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak gerileme gösteren ROP'lu hastaların %55'inde 6-10 yıl içinde oftalmolojik problemler gelişmektedir. En sık rastlanan problemler; görme keskinliğinde azalma, miyopi, şaşılık, açık açılı glokomdur (59).

Miyopi, skatrisyel hasar gelişen ROP olgularında %80'ne varan oranlarda görülebilmektedir. Belirgin retinal zedelenme gelişmeyen olgularda miyopi anizometriye yol açarak bebeklerde ambliyopi ve görme kaybına yol açabilmektedir (60).

ROP gözlenmeyen prematüre bebeklerle karşılaştırıldığında şaşılığın ROP'lu olgularda daha sık ortaya çıktığı görülmüştür (1). ROP'lu olgularda açık açılı glokom da giderek artan sayıda bildirilmektedir (61).

Nistagmus, katarakt, periferel retina yırtıkları, mikrokornea, bant keratopati ROP'a bağlı gelişen diğer komplikasyonlardır (61).

Kaynaklar

- Şener EC. Göz Hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji. 2.Baskı. Alp Ofset I. 2004.p.856-84.
- Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
- Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants: 2. Studies on the prophylaxis of the disease. The use of alpha tocopheryl acetate. *Am J Ophthalmol* 1949;32:1631-7.
- Arsan S. Prematüre Retinopatisi. *T Klin Pediatri* 2004;2:382-6.
- Phelps DL. Retinopathy of Prematurity: History, Classification, and Pathophysiology. *Neo Reviews* 2001;2:153-66.
- Hunter DJ, Mukai S, Hirose T. Advanced retinopathy of prematurity. In: Albert DM, Jacobiec FA (eds). *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders; 1994.p.782-91.
- Payne JW, Patz A. Current status of retrolental fibroplasia: the retinopathy of prematurity. *Ann Clin Res* 1979;11:205-21.
- Zang W, Ito Y, Berlin E, et al. Role of hypoxia during normal retinal vessel development and in experimental retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3119-23.
- Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica Suppl* 2002; 91:26-8.
- Wilkinson-Berka JL, Alousis NS, Kelly DJ, et al. COX 2 inhibition and retinal angiogenesis in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:974-9.
- Brook PC, Clark RAF, Cheresch DA. Requirement of vascular integrin Xvb3 for angiogenesis. *Science* 1994;264:563-71.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-9.
- Arroe M, Peitersen B. Retinopathy of prematurity: review of a seven-year period in a Danish neonatal intensive care unit. *Acta Paediatrica* 1994;83:501-5.
- Askie LM, Henderson-Smart DJ. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349:959-67.
- Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al. PaO2 levels and retrolental fibroplasia: a report of cooperative study. *Pediatrics* 1997;60:655-68.
- Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2002;87:78-82.
- Holmes JM, Zhang S, Leske DA, Lanier WL. Carbon dioxide-induced retinopathy in the neonatal rat. *Curr Eye Res* 1998;17:608-16.
- Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159-63.
- Lucey JF, Dangman BA. Reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984;73:82-96.
- Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Chin Med Assoc* 2003;66:662-8.
- Kopylov U, Sirota L, Linder N. Retinopathy of prematurity risk factors. *Harefuah* 2002;141:1066-9.
- Astasheva IB, Sidorenko EI. Fulminant retinopathy of prematurity ("plus-disease"): incidence, risk factors, diagnostic criteria, and variations in course. *Vestn Oftalmol* 2002;118:5-9.
- Christiansen SP, Fray KJ, Spencer T. Ocular outcomes in low birth weight premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39:157-65.
- Finer NN, Schindler RE, Grand G, Peters K. Effect of intramuscular vitamin E on the frequency and severity of retrolental fibroplasia: a controlled trial. *Lancet* 1982;1:1087-8.
- Englert JA, Saunders RA, Purohit D, et al. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001;21:21-6.
- Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *JAAPOS* 2000;4:343-7.
- Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, Pai S, Cosby C, Jackson JK. Logistic analysis of risk factors retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986;102:1-6.
- Inder TE, Clement RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 1997;131:541-4.
- Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Library*, Issue 2, 2002.
- Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1998;338:1572-6.
- Msall EM, Phelps DL, DiGaudino KM, et al. On behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. *Pediatrics* 2000;106:998-1005.
- Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity. 1989-1997. *Pediatrics* 1999;104:26-7.
- Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Mackinnon H, Davey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001;85:933-5.
- Repha MX, Hardy RJ, Phelps DL, Gail-Summers C. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1993;111:618-20.
- Rankin SJ, Tubman TR, Halliday HL, Johnston SS. Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants. *Br J Ophthalmol* 1992;76:202-4.
- Hack M, Wright LL, Shankaran S, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:457-64.
- Clement R, Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:155-63.
- Higgins RD, Mandelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998;116:601-5.
- Cosolve V, Gagliardi L, De Giorgi A, De Ponti E. Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997;68:75-9.
- Sobel DB, Philip AG. Prolonged dexamethasone therapy reduces the incidence of cryotherapy for retinopathy of prematurity in infants of less than 1 kilogram birth weight with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1992;90:529-33.
- Haroon Parupia MF, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2001;21:242-7.
- Wright K, Wright SP. Lack of association of glucocorticoid therapy and retinopathy of prematurity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:848-52.
- Cuculich PS, DeLozier KA, Mellen BG, Shenai JP. Postnatal dexamethasone treatment and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight neonates. *Biol Neonate* 2001;79:9-14.
- Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors of retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214:131-5.
- Hadi HA, Hobbs CL. Effect of chronic intrauterine stress on the disappearance of tunica vasculosa lentis of the fetal eye: a neonatal observation. *Am J Perinatol* 1990;7:23-5.
- Bardin C, Rossignol M, Papageogiou A. A retinopathy of prematurity and intrauterine growth retardation in infants <1000 gm. *Pediatr Res* 1995;37:249.
- Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101:654-7.
- Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, Morrow AL, Shults J. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (<1000 g) neonates. *Pediatrics* 2000;105:1036-40.

49. Watts P, Adams GG. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye* 2000; 14:330-3.
50. Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol* 1988;33:1-16.
51. Kanski JJ. Retinopathy of Prematurity. In: Kanski JJ (eds). *Clinical Ophthalmology*. Oxford: Butterworth-Heinemann;1994.p.374-6.
52. Ressel GW. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology. AAP releases policy statement on eye examinations. *Am Fam Physician* 2003;68:1664-6.
53. Subhani M, Combs A, Weber P, Gerontis C, Joseph D. Screening Guidelines for Retinopathy of Prematurity: The Need for Revision in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2001;107:656-9.
54. McNamara JA. Retinopathy of prematurity. In: Tasman SW (eds). *Clinical Decision in Medical Retinal Diseases*. St.Louise: Mosby Year Book Inc; 1994.chapter 17.
55. Siegel RA, Snir M, Cotlear D, Maayan A, Frilling R, Weinberger D, Kremer I, Sirota L. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1383-6.
56. Banach MJ, Breinstein DM. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:164-70.
57. Noonan CP, Clark DI. Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1996;80:278-81.
58. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98:1628-40.
59. Cats BP, Tan KEWP. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: Comparison of long term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989;26:271-5.
60. Eric AP, Robert AP, Lois EHS. Retinopathy of prematurity. In: Albert DM, Jakobiec FA (eds). *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998.p.4443-60.
61. Ueda N, Ogino N. Angle-closure glaucoma with pupillary block mechanism in cicatricial retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica* 1988;196:15-8.