

# Orta Karadeniz Bölgesi'nde Bir Üçüncü Basamak Tedavi Merkezinde Preterm İnfantlardaki Prematüre Retinopatisi İnsidansı

## The Incidence of Retinopathy of Prematurity in the Preterm Infants in a Tertiary Center in the Middle Black Sea Region

Şerife Gülhan KONUK<sup>a</sup>,  
Selim DEMİR<sup>b</sup>,  
Özlem EŞKİ YÜCEL<sup>a</sup>,  
Bilge ERAYDIN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları ABD,  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Samsun, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Göz Hastalıkları ABD,  
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Tokat, TÜRKİYE

Received: 22 Feb 2019

Received in revised form: 13 Sep 2019

Accepted: 13 Sep 2019

Available online: 02 Oct 2019

Correspondence:

Şerife Gülhan KONUK  
Turhal Devlet Hastanesi,  
Göz Hastalıkları Bölümü, Tokat,  
TÜRKİYE/TURKEY  
gulhan3855@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Prematüre retinopatisi [retinopathy of prematurity (ROP)] tarama muayenesi yapılan preterm infantlarda ROP varlığı, muayene bulguları ve tedavi oranlarını incelemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, Ocak 2015-2017 tarihleri arasında ROP için takip edilmiş preterm infantların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Doğum haftası (DH)  $\leq 34$  hafta veya doğum ağırlığı (DA)  $\leq 1.750$  g olan bebekler çalışmaya dâhil edildi. Cinsiyet, DH, DA, kuvöz süresi, ROP varlığı ve derecesi ile ROP için tedavi gereksinimi kaydedilerek analiz edildi. **Bulgular:** Çalışmaya 395 (%51,2)'i kız 377 (%48,8)'si erkek olan toplam 772 infant dâhil edildi. Ortalama DH  $30,2 \pm 2,2$  hafta ve ortalama DA  $1.314 \pm 302$  g idi. Bebeklerin 413 (%53,5)'ünde herhangi bir evre ROP tespit edildi. Cinsiyetin ROP gelişimi ile ilişkisi yoktu ( $p=0,808$ ). ROP gelişen bebeklerin DH ve DA sırası ile 29,5 hafta ve 1.219 g idi ve her iki değişken de ROP gelişimi ile ilişkiliydi ( $p<0,001$ ). ROP gelişen ve gelişmeyen bebeklerin ortalama kuvözde kalma süreleri sırası ile 43 ve 27 gündü ( $p<0,001$ ). Yetmiş üç (%9,5) bebeğe ROP tedavisi uygulanmıştı. Tedavi oranı erkek bebeklerde %11,4 iken, kız bebeklerde %7,6 idi ( $p=0,071$ ). DH  $\geq 32$  hafta olan hiçbir bebekte tedavi gerekli olmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda elde edilen ROP insidansı ve tedavi gereksinimi ülkemizde daha önceden belirtilen oranlar ile benzerdi. Düşük DH ve DA, ROP gelişimi için önemli risk faktörleriydi. Kuvözde kalma süresi daha uzun olan bebeklerde ROP görülme oranı daha fazla idi.

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre retinopatisi; doğum haftası; doğum kilosu; insidans

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the presence, findings and treatment rates of retinopathy of prematurity (ROP) in preterm infants screened for ROP. **Material and Methods:** The medical records of preterm infants who were screened for ROP at Ondokuz Mayıs University Hospital Ophthalmology Clinic between January 2015-2017 were retrospectively reviewed. Babies with a gestational age (GA) of  $\leq 34$  weeks or birth weight (BW) of  $\leq 1.750$  grams were included in the study. The gender, GA, BW, incubation time, the presence and severity of ROP, and treatment requirement for ROP were recorded and analyzed. **Results:** A total of 772 infants were included in the study: 395 (51.2%) were female and 377 (48.8%) were male. The mean GA was  $30.2 \pm 2.2$  weeks and the mean BW was  $1.314 \pm 302$  grams. Any stage ROP was detected in 413 (53.5%) infants. Gender was not associated with the development of ROP ( $p=0.808$ ). The GA and BW of the infants with ROP were 29.5 weeks and 1.219 grams, and both variables were associated with the development of ROP ( $p<0.001$ ). Babies with and without ROP stayed in the incubator for an average of 43 and 27 days, respectively ( $p<0.001$ ). Seventy three (9.5%) infants were treated for ROP. The rate of treatment was 11.4% for male and 7.6% for female infants ( $p=0.071$ ). No infants with DH  $\geq 32$  weeks required treatment. **Conclusion:** The incidence of ROP and the need for treatment in our study were similar to those reported previously in our country. Low GA and BW were important risk factors for the development of ROP. The incidence of ROP was higher in infants who stayed longer in the incubator.

**Keywords:** Retinopathy of prematurity; gestational age; birth weight; incidence

Prematüre retinopatisi [retinopathy of prematurity (ROP)], doğum kilosu düşük olan ve erken doğan bebeklerde görülen proliferatif vitreoretinopatidir.<sup>1</sup> ROP insidansı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin özellikleri ve gelişmişliğine göre her ülkede hatta her klinikte farklılık gös-

termektedir. Aynı ülkede yapılan farklı çalışmalarda bile birbiriyle örtüşmeyen ROP insidansları bildirilmektedir.<sup>2-5</sup> Bu farklılığın sebebi olarak, çalışmaya alınan prematüre bebeklerin taranması ve çalışmaya alınma kriterlerinin farklı olması, prematüre insidansı, doğum sonrası bakımın düzeyi, ölü ve canlı doğum oranları, neonatal yoğun bakım ünitelerinin gelişmişlikleri ve bebeklerin yaşam oranlarının farklılıkları gösterilebilir.

Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, Dünya Sağlık Örgütü, ROP'yi öncelikli kontrol edilmesi gereken hastalık olarak tanımlamıştır.<sup>6</sup> Son zamanlarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki gelişmeler ile 24. gestasyonel haftadaki bebeklerin bile yaşam şansının olması ve infertilite tedavisi sonrasında çoğul gebeliklerin artmasıyla ROP insidansında artış saptanmıştır.<sup>7,8</sup> Bu nedenle ROP, günümüzde ciddi bir sağlık sorunudur ve çocuklarda oluşan körlüklerin en sık 3. nedenini oluşturmaktadır.<sup>9</sup>

Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin yayımladığı son bildiriye, doğum ağırlığı 1.500 g'ın altında olan veya gebelik haftası 32 haftadan küçük olan tüm yenidoğanların ROP açısından taranması önerilmektedir. Bu kriterlerin dışında, gebelik haftası 32 haftanın üzerinde veya doğum kilosu 1.500-2.000 g arasında ancak genel durumu kötü olan, çocuk doktoru tarafından yüksek riskli olarak değerlendirilen ve yaşam destek ünitesine ihtiyaç duyan yenidoğanların da ROP yönünden muayene edilmesi önerilmektedir.<sup>10</sup>

ROP gelişmesinde en önemli risk faktörleri olarak, düşük gestasyonel yaş, doğum kilosu ve O<sub>2</sub> tedavisi gösterilmektedir. Ayrıca gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça ROP gelişim oranı ve şiddetinin arttığı belirtilmektedir.<sup>11</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından, 2015-2017 tarihleri arasında rutin takibi yapılan 34 hafta veya 1.750 g altı bebekler çalışmaya dâhil edildi. Pupil dilatasyonu için 3'er kez, 5 dk ara ile %0,5'lik tropikamid ve

%2,5'lik fenilefrin damlaları damlatıldı. +20,0 dioptri asferik lens ve indirekt oftalmoskop kullanılarak fundus muayenesi yapıldı. Notları geriye dönük olarak incelendi. Takiplerine düzenli olarak getirilmeyen ve verilerinde eksikler bulunan bebekler çalışma dışı bırakıldı. İlk göz muayenesi gebelik haftası 27 haftanın altında olan bebeklerde gebelik haftası 31. haftaya ulaştığında, 27 hafta ve üzerinde doğan bebeklerde ise doğumdan sonra 4. haftada yapıldı. Yapılan muayenede, periferik vaskülarizasyonun serrataya bir disk çapı kadar mesafede ulaşması ile matürasyon tamamlanmış olarak kabul edildi. İlk oftalmolojik muayenede ROP saptanmayan, fakat retina gelişimini tam olarak tamamlamamış olan yenidoğanlar 2-4 hafta arasında takip edildi. Retinopati tespit edilen yenidoğanlar ise hastalığın progresyonu ve retina gelişimi açısından takip aralığı azaltılarak 2 hafta ara ile değerlendirildi. ROP evresi eşik öncesi (prethreshold) olarak değerlendirilen yenidoğanlar haftada en az 1 kez muayene edildi. Yenidoğanlar, vasküler gelişim matürasyonunu tamamlayana kadar takip edildi. Eşik hastalık (threshold) geliştiği tespit edilen yenidoğanlar ise tedavi için yönlendirildi. Bebeklerin cinsiyeti, kuvözde kalma süreleri, kilo ve doğum haftaları kaydedildi. Retinanın vaskülarizasyonu, ROP varlığı, avasküler retinal alanlar ve hemoraji varlığı kayıt edildi. Öncelikle ROP saptanan ve saptanmayan bebekler iki gruba ayrılarak ROP insidansı tespit edildi. ROP saptanan bebekler doğum haftasına göre, gruplara ayrılıp ayrı ayrı insidansı hesaplandı. "Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial (ETROP)" çalışmasına göre ROP saptanan bebekler gruplara ayrıldı.<sup>12</sup> Tip 1 ROP kriterleri içinde zon 1'de herhangi bir evre ROP ile beraber plus eşlik etmesi, zon 1'de plus eşlik etmeyen evre 3 ROP veya zon 2'de evre 2 veya 3 plus eşlik eden ROP bulunmaktadır. Tip 2 ROP kriterleri içinde ise zon 1'de evre 1 veya 2 plus eşlik etmeyen ROP veya zon 2'de evre 3 plus eşlik eden ROP bulunmaktadır. Bunların dışında retinopati mevcut ancak yukarıdaki kriterler dışında kalan bulgular hafif evre ROP olarak nitelendirilmiştir.

İstatistiksel analizi için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Ki-kare testi uygulandı ve tek de-

ğişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenler çoklu regresyon analizi ile incelendi.  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız için ileri düzey istatistiksel bir değerlendirilmeye ihtiyaç duyulmamıştır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, Helsinki Kriterleri'ne uygun olarak bilgiler dosya üzerinden, kişisel veriler kullanılmadan yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya 395 (%51,2)'i kız 377 (%48,8)'si erkek toplam 772 bebek dâhil edildi. Bebeklerin ortalama doğum haftası  $30,2 \pm 2,2$  hafta ve doğum ağırlığı  $1314 \pm 302$  g idi. Takibi yapılan bebeklerin 413 (%53,5)'ünde herhangi bir evre ROP tespit edilirken kız ve erkek cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p = 0,808$ ). ROP gelişen bebeklerin doğum haftası ve doğum kilosu sırası ile 29,5 ve 1.219 g iken, ROP gelişmeyen bebeklerin doğum haftası ve kilosu sırası ile 31,1 ve 1.423 g idi ( $p < 0,001$ , her iki değişken için). ROP gelişen bebekler ortalama 43 gün, gelişmeyen bebekler ortalama 27 gün kuvözde kaldı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1). Takibi yapılan prematüre bebeklerin 359 (%46,5)'unda ROP saptanmazken, 330 (%42,7) bebekte hafif evre ROP saptandı. Bebeklerin ortalama doğum haftası 29,7, doğum kilosu 1.255 g, kuvözde kalma süresi 40 gün idi. Tip 2 ROP 22 (%2,8) bebekte saptandı. Ortalama doğum haftası 28,7, doğum ağırlığı 1.097 g, kuvözde kalma süresi 46 gün idi. Tip 1 ROP 61 (%7,9) bebekte saptanırken; ortalama doğum haftası 28, doğum kilosu 1.064 g, kuvözde kalma süresi 59 gün idi (Tablo 2). Doğum haftalarına göre ROP insidansının doğum haftası arttıkça azaldığı görüldü (Şekil 1). Takibi yapılan 73 (%9,5) bebekte tedavi

gerekli oldu. Erkek bebeklerde tedavi gereksinimi %11,4 (43 hasta) iken, kız bebeklerde %7,6 (30 hasta) idi ( $p = 0,071$ ). Otuz iki hafta üzeri doğan hiçbir bebekte tedavi gerekli olmadı.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda 772 bebekten 413 (%53,5)'ünde ROP saptanmış, doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça oranın arttığı görülmüştür. ROP konusunda yapılan iki büyük çalışmadan biri olan randomize, prospektif, çok merkezli "Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP)" çalışmasında, 1.250 g altı 4.099 preterm bebekte herhangi bir evrede ROP oranı %65,8 bulunmuştur. ROP insidansı 750 g altında olanlarda %90, 751-1.000 g arasında olanlarda %78, 1.001-1.250 g arasında %47 bulunmuştur. İnsidans gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde, 31 haftadan sonra doğan bebeklerin %29,5'inde ve 28-31 hafta arasında olanların %55,3'ünde ROP geliştiği tespit edilmiş, gebelik haftası 27 hafta ve altında olan bebeklerde ise ROP oranı %83,4 olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup> Başka bir randomize, prospektif, çok merkezli ETROP çalışmasında da 6.998 prematüre bebek çalışmaya alınmış; 1.250 g altı bebeklerde bu oran benzer şekilde %68, 1.000 g altı ROP oranı %81,7 olarak bulunmuştur. Prematür bebeklerin gebelik haftası 27 hafta ve altında ise ROP oranı %89 olarak saptanmış, gebelik haftası 28-31 hafta arasında olanlarda bu oran %51,7 olup, 32 hafta ve üzerinde olan bebeklerde ise %14,2'ye düştüğü belirtilmiştir.<sup>12</sup>

Lee ve ark.nın prospektif, çok merkezli çalışmasında, 3.779 bebekten %43'ünde ROP saptanmış, bunların %11'i evre 3 ve üzeri olarak kaydedilmiş.<sup>14</sup> Isaza ve ark.nın yaptığı çalışmada ise Kanada'da 423 prematüre bebekte ROP insidansı

**TABLO 1:** ROP(+) ve ROP(-) bebeklerde cinsiyet, ortalama doğum haftası, ortalama doğum ağırlığı ve kuvözde kalma sürelerinin karşılaştırılması.

	Erkek	Kız	Doğum haftası	Doğum kilosu (g)	Kuvöz süresi (gün)
ROP yok	177	200	31,1	1.423	27,4
ROP mevcut	182	213	29,5	1.219	43
p	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$

p: İstatistiksel anlamlılık değerleri; \* İstatistiksel olarak anlamlı sonuç ( $p < 0,05$ ).

ROP: Prematüre retinopatisi.

**TABLO 2:** ROP tipine göre ortalama doğum haftası, ortalama doğum ağırlığı ve kuvözde kalma sürelerinin karşılaştırılması.

ROP tipi	Doğum haftası	Doğum kilosu (g)	Kuvöz süresi (gün)
ROP yok 359 hasta (%46,5)	31,1	1.423	27,4
Hafif evre ROP 330 hasta (%42,7)	29,7	1.255	40,1
Tip 2 ROP 22 hasta (%2,8)	28,7	1.097	46
Tip 1 ROP 61 hasta (%7,9)	28	1.064	59
Total 772 hasta (%100)	30,2	1.314	35

ROP: Prematüre retinopatisi.

%40 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, hastaların %5,6'sı tedavi edilmiştir.<sup>15</sup>

Bas ve ark. tarafından 2015 yılında ülkemizde yapılan çalışmada, 15.745 preterm bebek incelenmiştir. Bu bebeklerin 11.803 (%75)'ü 32 haftanın altındadır. Tüm bebeklerin %30'unda herhangi bir evrede ROP görülmüştür. İleri evre ROP oranı 1.500 g altı bebeklerde %8,2, 1.500 g üzerinde ise %0,6 olarak bulunmuştur. ROP tanısı alan tüm be-

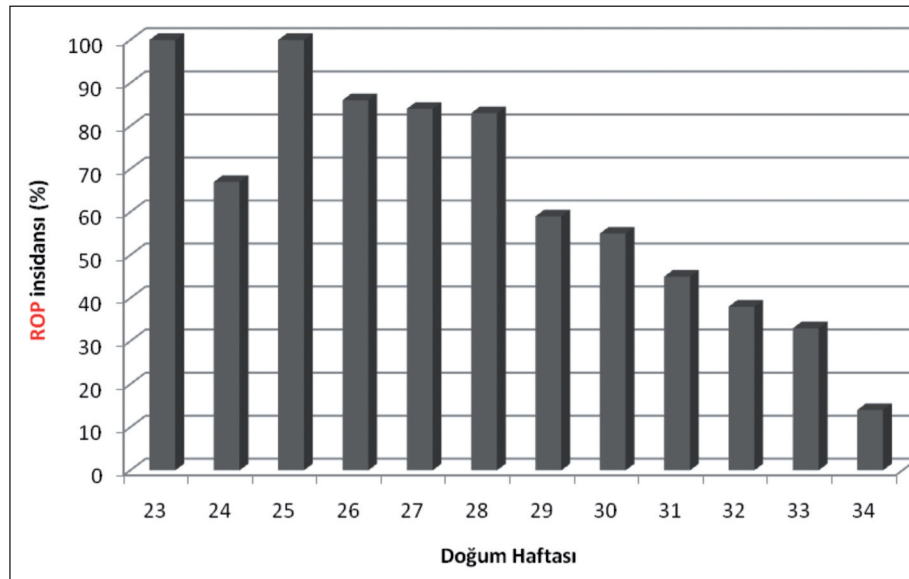
beklerin %16,5'ine lazer tedavisi gerektirmiştir. Vitreoretinal cerrahi ileri evre 28 bebekte uygulanmış, bu bebeklerin 23'ü 28 haftanın altı, 5'i ise 29-32 haftalar arası doğmuştur.<sup>2</sup>

Ziylan ve ark.nın yaptığı çalışmada, ROP oranının doğum haftası arttıkça azaldığı gösterilmiştir. ROP oranlarının %63,1'i 28 hafta ve altında, %38,3'ü 28-32 hafta arası ve %19'u 32 haftanın üstünde görülmüştür.<sup>16</sup>

Öner ve ark., taranarak elde edilen 306 bebekten 64 (%20,9)'ünde farklı evrelerde ROP tespit etmişlerdir. %63,6'sı 28 hafta ve altında, %26,7'si 28-32 hafta arası ve %7,1'i 32 haftanın üstünde görülmüştür. Doğum ağırlıkları 1.000 g altında olanlar %89,2, 1.001-1.250 g arası %28, 1.251-1.500 g arası %19,4, 1.500 g'dan fazla olanlar %5,8 oranında ROP görülmüştür.<sup>17</sup>

Çalışmamızda, diğer çalışmalarda olduğu gibi doğum kilosu ve doğum haftası arttıkça ROP sıklığının azaldığı görüldü.

ROP risk faktörlerinden doğum kilosu ve doğum haftası dışında en önemli risk faktörü oksijen uygulamasıdır. Yenidoğan bebeklerin erken dönemlerinde yüksek oranda oksijen ile tedavi verilmesinin ROP gelişiminde oranı artırdığına dair çok sayıda kontrollü çalışma vardır.<sup>18-22</sup> Diğer risk faktörleri ara-

**ŞEKİL 1:** Doğum haftasına göre ROP insidansı.  
ROP: Prematüre retinopatisi.

sında ise sepsis, hiperkapni, kan transfüzyonu, intra-ventriküler kanama, mekanik ventilasyon gösterilmektedir.<sup>23-25</sup> Çalışmamızda da ROP saptanan bebeklerin kuvözde daha uzun süre kaldıkları, süre arttıkça ROP şiddetinde artış olduğu saptandı.

Ekinci ve ark.nın yaptığı çalışmada, 321 ROP'lu bebekten 16 (% 4,9)'sı tedavi gerektirmekte idi.<sup>26</sup> Muether ve ark.nın Almanya'da prematür bebeklerde yaptığı çalışmada, ROP tespit edilen bebeklerin tedavi ihtiyaç oranı %7,0; Amer ve ark.nın Suudi Arabistan'da yaptığı çalışmada ise tedavi edilenlerin oranı %6,48 olarak belirtilmiştir.<sup>27,28</sup> Çalışmamızda ise bu oran 73 (%9,5) bebek olarak saptanmış ve diğer çalışmalara göre tedavi gerekliliği biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu oranın yüksek olmasının sebebi, 34 haftanın üzeri ve doğum kilosu 1.750 g üzeri bebeklerin verilerinde eksik bulunan ve kontrolünü merkezimizde devam etmeyen bebeklerin çalışma dışı bırakılmış olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

## SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen ROP insidansı ve tedavi gereksinimi ülkemizde daha önceden belirtilen

oranlar ile benzerdi. Düşük doğum haftası ve doğum ağırlığı ROP gelişimi için önemli risk faktörleriydi.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Şerife Gülhan Konuk; **Tasarım:** Şerife Gülhan Konuk; **Denetleme/Danışmanlık:** Selim Demir; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Bilge Eraydın; **Analiz ve/veya Yorum:** Şerife Gülhan Konuk; **Kaynak Taraması:** Özlem Eşki Yücel; **Makalenin Yazımı:** Şerife Gülhan Konuk; **Eleştirel İnceleme:** Selim Demir.

## KAYNAKLAR

- Palmer EA. Retinopathy of prematurity. In: Schachat AP, eds. Retina Vol II. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2006. p.1447-74. [Crossref]
- Bas AY, Koc E, Dilmen U. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. Br J Ophthalmol. 2015;99(10):1311-4. [Crossref] [PubMed]
- Kulaçoğlu DN, Sertöz AD, Ateş O, Baykal O. [Risk factors in premature retinopathy and screening results]. Ret-Vit. 2005;13:33-7.
- Altunbaş HH, Kır N, Ovalı T, Dağoğlu T. [Retinopathy of prematurity: clinical course and risk factors]. T Oft Gaz. 2002;32:286-90.
- Sarıkabadayı YU, Aydemir O, Ozen ZT, Aydemir C, Tok L, Oğuz SS, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. Ophthalmic Epidemiol. 2011;18(6):269-74. [Crossref] [PubMed]
- WHO's mission for vision. Afr Health. 1998;20(5):38. [PubMed]
- Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Gibert C. Severe retinopathy of prematurity in big babies in India: history repeating itself? Indian J Pediatr. 2009;76(8):801-4. [Crossref] [PubMed]
- Chen Y, Li X. Characteristics of severe retinopathy of prematurity patients in China: a repeat of the first epidemic? Br J Ophthalmol. 2006;90(3):268-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. J AAPOS. 2012;16(6):501-7. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol. 1990;108(2):195-204. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology. 1991;98(11):1628-40. [PubMed]
- Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. Pediatrics. 2000;106(5):1070-9. [Crossref] [PubMed]



15. Isaza G, Arora S, Bal M, Chaudhary V. Incidence of retinopathy of prematurity and risk factors among premature infants at a neonatal intensive care unit in Canada. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013;50(1):27-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Ziylan Ş, Ulaşan S, Çamurlu SE, Özkozacı T, Karatekin G. [Risk factors of retinopathy of prematurity: Oxygen, gestational age, birth weight]. *Medikal Network Oftalmoloji*. 2000;7:263-7.
17. Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkilic K, Çetin N. [Retinopathy of prematurity: two years screening results]. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2005;27(3):104-9.
18. Fielder AR, Posner EJ. Neonatal ophthalmology. In: Rennie JM, ed. *Robertson's Textbook of Neonatology*. 4<sup>th</sup> ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.835-50.
19. Vanderveen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;10(5):445-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2004;24(2):82-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated oxygen fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis*. 2004;10:512-20. [[PubMed](#)]
22. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295-310. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, Nadas AS. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National collaborative study on patent ductus arteriosus in premature infants. *Pediatrics*. 1985;76:339-44.
24. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005;115(5):e518-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(3):320-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Ekinci A, Akçakaya AA, Yaylalı SA, Sadıgov F. [Retinopathy of prematurity: our results of four years' screen]. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015;31(2):75-81. [[Crossref](#)]
27. Amer M, Jafri WH, Nizami AM, Shomrani AI, Al-Dabaan AA, Rashid K. Retinopathy of prematurity: are we missing any infant with retinopathy of prematurity? *Br J Ophthalmol*. 2012;96(8):1052-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Muether PS, Kribs A, Hahn M, Schumacher J, Eifinger F, Kirchhof B, et al. No advanced retinopathy of prematurity stages 4 or 5 in a large high-risk German cohort. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):400-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]