



Prematüre Retinopatisi Tarama Sonuçlarımız: İdeal Tarama Programı Nasıl Olmalı?

Results of Screening for Retinopathy of Prematurity: How the Ideal Screening Program Should Be?

Ebru Esen, Elif Erdem, Kemal Yar, Nihal Demircan, Merih Soylu*

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

*Dünya Göz Hastanesi, Göz Kliniği, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Prematüre retinopatisi (PR) açısından taranan bebeklerde tedavi gerektiren PR görülme oranını saptamak, bu oranın doğum haftası ve doğum ağırlığıyla ilişkisini incelemek, ülkemiz için uygun tarama kriterlerini tartışmak.

Gereç ve Yöntem: Prematüre retinopatisi taraması kapsamında muayenesi yapılan, doğum kilosu ≤ 2000 gram (g) ve/veya doğum yaşı ≤ 34 hafta olan prematüre bebeklerin dosya kayıtları incelendi. Olgular doğum ağırlığına göre ≤ 1000 g, 1001-1500 g, >1500 g, gestasyonel yaşa göre ise ≤ 27 hafta, 28-31 hafta, ≥ 32 hafta olmak üzere gruplara ayrıldı. Bu gruplarda tedavi gereken PR gelişim oranları incelendi. Tedavi edilmesi gereken hastaların doğum ağırlıkları ve doğum yaşları analiz edildi.

Bulgular: Muayene edilen 1250 prematüre bebeğin 100'ünde (%8) tedavi gerektirecek düzeyde PR saptandı. Tedavi kararı verilen bebeklerin gestasyonel yaşı ortalama $28,3 \pm 2,3$ (24-34) hafta; doğum ağırlığı ise ortalama $1152,2 \pm 396$ (520-2120) gramdı ve tedavi gerekmeyen hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Doğum ağırlığına göre gruplara bakıldığında ≤ 1000 g doğan 202 bebeğin 45'inde (%22,3), 1001-1500 g arasında doğan 488 bebeğin 39'unda (%8), >1500 g doğan 560 bebeğin 16'sında (%2,9) tedavi endikasyonu mevcuttu. Doğum haftasına göre değerlendirildiğinde ise ≤ 27 hafta doğan 170 hastanın 33'ünde (%19,4), 28-31 hafta arasında doğan 572 hastanın 59'unda (%10,3), ≥ 32 hafta doğan 508 bebeğin 8'inde (%1,6) tedavi gereken ileri evre PR saptandı.

Sonuç: Prematür retinopatisine bağlı görme kaybının önüne geçebilmenin en iyi yolu, tedavi gerekebilecek bebekleri tüümüyle içerecek şekilde düzenli bir tarama programı oluşturmaktır. Bu bağlamda ülkemiz için tarama sınırlarının gelişmiş ülkelerde uygulanan geniş tutulmasını, ≤ 34 hafta ve/veya ≤ 2000 g doğan bebeklerin PR açısından taranmasını önermekteyiz. (*Turk J Ophthalmol 2014; 44: 42-6*)

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, tarama kriterleri, doğum ağırlığı, gestasyonel yaş

Summary

Objectives: To determine the rate of infants with retinopathy of prematurity (ROP) requiring treatment, to investigate the relation of this rate with birth age and birth weight, and to discuss the screening criteria eligible for our country.

Materials and Methods: Medical records of premature infants examined for ROP with birth weight ≤ 2000 gram (g) and/or gestational age ≤ 34 weeks were evaluated. Patients were grouped according to their birth weights as ≤ 1000 g, 1001-1500 g, >1500 g, and according to gestational age as ≤ 27 weeks, 28-31 weeks, ≥ 32 weeks. The rate of patients with treatment-requiring ROP was evaluated in these groups. The birth weights and gestational ages of these patients were analyzed.

Results: Treatment requiring ROP stages were detected in 100 (8%) of 1250 infants. The mean gestational age and birth weight of these patients was 28.3 ± 2.3 (24-34) weeks and 1152.2 ± 396 (520-2120) g respectively, and both were found lower than those of nontreated infants ($p < 0.001$). Regarding the birth weight, 45 (22.3%) of 202 infants ≤ 1000 g, 39 (8%) of 488 infants between 1001-1500 g, 16 (2.9%) of 560 infants >1500 g required treatment. According to the gestational age, 33 (19.4%) of 170 infants ≤ 27 weeks, 59 (10.3%) of 572 infants between 28-31 weeks, 8 (1.6%) of 508 infants ≥ 32 weeks required treatment.

Conclusion: The best way to avoid the vision loss due to ROP is to establish a regular screening program including every infant that may require treatment. So we recommend that screening criteria for our country should be wider than applied in developed countries, and babies having gestational age ≤ 34 weeks and/or birth weight ≤ 2000 g should be screened for ROP. (*Turk J Ophthalmol 2014; 44: 42-6*)

Key words: Retinopathy of prematurity, screening criteria, birth weight, gestational age

Giriş

Prematüre Retinopatisi (PR), erken doğan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen proliferatif bir retina damar hastalığıdır. İlk olarak prematüre doğan bebeklerde lens arkasında toplanmış fibroblastik bir kitle olarak farkedilmiş ve bu görünüme atfen retroental fibroplazi olarak adlandırılmıştır.¹ İlerleyen dönemlerde bu tablonun, patolojik neovaskülarizasyon ve retina dekolmanı sürecinin sonucunda gelişen fibrosis olduğu ortaya konmuş ve günümüzde evre 5 PR olarak bilinen durumu ifade ettiği anlaşılmıştır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1940 ve 1950'lerde kontrolsüz oksijen desteği yüzünden birinci PR epidemisi, 1970'lerde ise tıbbi ve teknolojik gelişmeler neticesinde çok küçük bebeklerin yaşatılabilme oranının artmasıyla ikinci PR epidemisi yaşanmıştır.^{2,3} Son yıllarda ise gelişmekte olan ülkelerde PR görülme sıklığında artış dikkati çekmektedir.

Hastalığın patogenezindeki en önemli unsur, görece hipoksik olan intrauterin ortamda gerçekleşen retina vaskülarizasyonunun, erken doğan bir bebekte hiperoksik şartlarda devam etmesidir. Hastalığın gelişiminde rol oynayan en önemli mediyatör ise vasküler endotelial büyüme faktörüdür. Ancak prematüre doğan bebeklerin büyük kısmında, retina damar gelişiminin anne karnı dışında sorunsuz bir şekilde tamamlandığı bilinmektedir. Erken evre PR görülen bebeklerde ise çoğunlukla bu bulgular kendiliğinden gerileme gösterirken bir kısmında tedavi gerektirecek ileri evre retinopati bulguları gelişir. Mevcut bilgilerimiz hangi bebeklerde patolojik sürecin ortaya çıkacağını göstermek için yeterli değildir, fakat klinik tecrübeler ışığında risk altında olan bebekleri ortaya koyan bazı faktörler bildirilmiştir. Farklı çalışma gruplarında çeşitli faktörler belirlenmiş olsa da hepsinde ortak olan en önemli risk doğum haftası ve doğum ağırlığının düşük olmasıdır.⁴ Bunun yanında oksijen tedavisi, kan transfüzyonu, asidoz, hipoksi, sepsis, intraventriküler kanama gibi pek çok faktör PR ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır.⁵

Gerileme şansı düşük ve körlüğe neden olabilecek komplikasyonlar geliştirme riski yüksek olan retinopati bulguları, yine klinik tecrübelerden yola çıkarak toplanan verilerle ortaya konmuştur. Prematür retinopatisi taramasında amaç yüksek riskli hastaları zamanında saptayıp tedavi etmek suretiyle komplikasyon gelişmesinin önüne geçmektir. Tedavi edilmesi gereken bu bebeklerin doğum yaşları ve ağırlıklarının bilinmesi tarama kapsamına alınması gereken bebeklerin kimler olacağı konusuna ışık tutacaktır. Bu çalışmada PR açısından muayene edilen bebeklerde tedavi endikasyonu gelişme oranı, bu oranın doğum haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkisi incelendi, ülkemiz için uygun tarama kriterleri ve yöntemleri tartışıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma kapsamında, 2008-2011 yılları arasında PR açısından muayenesi yapılan, doğum yaşı 34 hafta ve altında ve/veya doğum kilosu 2000 gram ve altında olan 1250 bebeğin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Muayene öncesi hastalara %1,25 dilüsyonda fenilefrin ve %0,5 dilüsyonda tropikamid

5 dakika arayla 3 kez damlatıldı. Uygun pupilla dilatasyonu sağlanan bebeklere preparakain hidroklorür ile topikal anestezi uygulandı. İnfant blefarosta ile kapakların açılması sağlandıktan sonra indirekt oftalmoskop ve +20 Dioptri lens ile, skleral indentatör yardımıyla tüm retina alanları muayene edildi. Retinopati tespit edilmeyen hastalar 2 hafta arayla perifer retina vaskülarizasyonu tümüyle tamamlanana kadar (yaklaşık 45. gestasyonel hafta) takip edildi. Retinopati saptanan olgularda ise Uluslararası PR Sınıflaması kriterleri⁶ esas alınarak vasküler ve avasküler alanlar arasındaki retinopati şiddeti (demarkasyon hattı mevcutsa Evre 1, kabarıklık veya "ridge" mevcutsa Evre 2, ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon saptanmışsa Evre 3, ektrafoveal/foveayı içeren kısmi retina dekolmanı varsa Evre 4a/b, total retina dekolmanı mevcutsa Evre 5), yerleşim yeri (zon), tutulum miktarı (saat kadranları) ve peripapiller vasküler anomali (plus) varlığı belirtilmek suretiyle muayene bulguları not edildi. Bu hastaların takibi mevcut bulguların durumuna göre planlandı. Prematüre Retinopatisinde Erken Tedavi (Early Treatment of Retinopathy of Premature-ETROP)⁷ Çalışma Grubunun kriterlerine göre yüksek riskli eşik öncesi hastalık bulguları olan olgulara (Zon 1'de herhangi bir evrede PR ile birlikte artı hastalık, Zon 1'de artı hastalık olmaksızın evre 3 PR, Zon 2'de artı hastalık ile birlikte evre 2 veya 3 PR) genel anestezi altında lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Retina dekolmanı tespit edilen olgular ise pediatrik vitreoretinal cerrahi merkezlerine konsülte edildi.

Olgular doğum ağırlığına göre 1000 g ve altı, 1001-1500 g, 1500 g üstü olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gestasyonel haftaya göre ise 27 hafta ve altında, 28-31 hafta arası, 32 hafta ve üstünde doğanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu gruplarda tedavi endikasyonu olan PR gelişim oranları incelendi. İstatistiksel değerlendirme SPSS bilgisayar programı ile yapıldı.

Bulgular

Prematüre retinopatisi açısından taramaya alınan toplam 1250 bebeğin ortalama doğum yaşı $30,5 \pm 2,6$ (23-37) hafta, doğum ağırlıkları ortalama $1498 \pm 448,4$ (520-2750) gramdı. Muayene edilen 1250 bebeğin 100'ünde (%8) tedavi gerektiren evrelerde PR tespit edildi. Tedavi gerekmeyen bebeklerin ortalama doğum ağırlığı $1528,1 \pm 483$ (550-2750) g, ortalama doğum haftası $30,7 \pm 2,9$ (23-37) hafta idi. Tedavi gereken bebeklerin ortalama doğum ağırlığı $1152,2 \pm 396$ (520-2120) g, ortalama doğum haftası $28,3 \pm 2,3$ (24-34) hafta idi ve tedavi gerekmeyen hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$, ki kare testi). Tedavi gerekmeksizin takip edilen bebeklerle tedavi gereken bebeklerin ortalama doğum haftası ve doğum kilosuna göre karşılaştırılmaları tablo 1'de görülmektedir.

Doğum ağırlıklarına göre gruplara bakıldığında 1000 g ve altında doğan 202 bebeğin 45'inde (%22,3), 1001-1500 g arasında doğan 488 bebeğin 39'unda (%8), 1500 g ve üzerinde doğan 560 bebeğin 16'sında (%2,9) tedavi endikasyonu gelişti (Tablo 2). Doğum ağırlığı düşük bebeklerde tedavi gereken PR gelişme oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$, ki kare testi). Doğum haftasına göre gruplara bakıldığında 27

hafta ve altında doğan 170 hastanın 33'ünde (%19,4), 28-31 hafta arasında doğan 572 hastanın 59'unda (%10,3), 32 hafta ve üstünde doğan 508 bebeğin 8'inde (%1,6) tedavi gerektirecek ileri evre PR saptandı (Tablo 3). Daha erken doğan bebeklerde tedavi gereken PR gelişme oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$, ki kare testi).

Tedavi endikasyonu olan hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı incelendiğinde 100 olgunun 45'inin (%45) 1000 gramın altında, 39'unun (%39) 1001-1500 gram arasında, 16'sının (%16) 1500 gramın üzerinde doğduğu tespit edilmiştir. Doğum haftasına göre incelendiğinde 33'ünün (%33) 27 haftanın altında, 59'unun (%59) 28-31 hafta arasında, 8'inin (%8) ise 32 hafta ve üzerinde doğduğu belirlenmiştir.

Tartışma

Doğu Asya, Doğu Bloku ve Latin Amerika ülkelerinde son yıllarda PR görülme oranlarında artıştan bahsedilmektedir.^{8,9} Teknolojik ve tıbbi gelişmeler eşliğinde prematüre mortalitesinin düşmesi ancak morbiditenin artması, bakım şartlarının yetersiz olması ve henüz iyi bir tarama programı oluşturulamamasının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir. Yardımcı üreme tekniklerinin yaygın kullanımıyla çoğul gebelikler ve beraberinde prematüre doğum oranının artması da bu duruma katkıda bulunmaktadır. Hem prematüre bebeklerin yaşatılma oranının yükselmesi, hem oksijen desteğinin kontrolsüz yapılması sonucu, gelişmekte olan ülkelerde 2000'li yıllarda ortaya çıkan ve "üçüncü epidemi" olarak adlandırılan bu durum, immatür bebeklerde olduğu kadar görece matür bebeklerde de görülen ağır PR ile karakterizedir.^{8,9} Bu ülkelerde PR ile ilgili

farkındalık giderek artmakta, buna bağlı olarak PR tanı ve takibi ile ilgili konular son yıllarda daha çok ön plana çıkmaktadır.

Prematüre retinopatisine bağlı görme kaybının önüne geçebilmenin en iyi yolu, iyi bir tarama programı oluşturmaktır. Tarama kapsamına alınacak bebekler risk faktörlerinin varlığı ve klinik deneyimlere dayalı olarak değişik ekollerde farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Birliği'nin ortak görüşü ile 1500 gram veya 30 hafta ve altında doğan bebeklerin PR için taranması önerilmekte, otuz haftanın üzerinde veya 1500-2000 gram arasında olup sistemik hastalık eşlik eden riskli bebekler de tarama kapsamına alınabilmektedir.¹⁰ İngiltere'de ise 1501 gramdan az ve/veya 32 haftanın altında doğan bebeklere PR taraması önerilmektedir.¹¹ Öte yandan Gilbert ve arkadaşları, gelişmiş ülkelerdeki kriterlerin, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi daha düşük ülkeler için çok uygun olmayacağını belirtmiş, bu bölgeler için tarama sınırının daha geniş tutulması ve lokal popülasyon özelliklerine göre karar verilmesi gerektiğini vurgulamıştır.¹² Nitekim Chaudhari ve ark. gebelik haftaları 33 ve 34 hafta olan altı bebekte tedavi gerektiren PR tespit etmiştir; yine aynı çalışmada tedavi edilen altı bebeğin doğum ağırlığının 1500-1999 gram arasında olduğu bildirilmiştir.¹³ Ebrahim ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise 2000 gram üzerinde doğan iki bebekte tedavi gerektiren PR rapor edilmiştir.¹⁴ Shah ve ark. ABD'de önerilen tarama kriterlerini uygulamaları durumunda 41, Chen ve ark. ise 34 tedavi edilmesi gereken çok ciddi PR olgusunun atlanacağını bildirmişlerdir.^{8,9}

Ülkemizde kimlerin taranması gerektiği konusunda henüz ortak bir görüş bulunmamaktadır. Mutlu ve ark.¹⁵

Tablo 1. Tedavisiz izlenen ve tedavi gereken bebeklerin ortalama doğum ağırlığı ve doğum haftası

	Hasta sayısı	Ortalama (en az-en çok) doğum ağırlığı (g)	Ortalama (en az-en çok) doğum ağırlığı (hafta)
Tedavisiz izlenen	1150 (%92)	1528,1 (520-2750)	30,7 (23-37)
Tedavi gereken	100 (%8)	1152,2 (520-2120)	28,3 (24-34)
Toplam	1250 (%100)	1498 (520-2750)	30,5 (23-37)

g: gram. (Ki Kare Testi, $p<0,001$)

Tablo 2. Tedavi gereken ve tedavisiz izlenen prematüre retinopatili hastaların doğum ağırlıklarına göre dağılımı

	≤1000 gram	1001-1500 gram	>1500 gram
Tedavi gereken hasta sayısı	45 (%22,3)	39 (%8)	16 (%2,9)
Tedavisiz izlenen hasta sayısı	157 (%77,7)	449 (%92)	544 (%97,1)
Toplam	202 (%100)	488 (%100)	560 (%100)

(Ki Kare Testi, $p<0,001$)

Tablo 3. Tedavi gereken ve tedavisiz izlenen prematüre retinopatili hastaların doğum haftalarına göre dağılımı

	≤27 hafta	28-31 hafta	≥32 hafta
Tedavi gereken hasta sayısı	33 (%19,4)	59 (%10,3)	8 (%1,6)
Tedavisiz izlenen hasta sayısı	137 (%80,6)	513 (%89,7)	500 (%98,4)
Toplam	170 (%100)	572 (%100)	508 (%100)

(Ki Kare Testi, $p<0,001$)

çalışmalarında 32 haftanın üzerindeki hiçbir bebeğin tedaviye ihtiyaç göstermediğini ifade etmiştir. Sarıkabadayı ve ark. da benzer şekilde 32 hafta ve 1500 gram altında doğan bebeklerin taranmasının uygun olacağını bildirmişlerdir.¹⁶ Uğurbaş ve ark. da ABD ve İngiltere'deki kriterlerin Türkiye'ye adapte edilebileceğini ve bu sayede gereksiz muayene sayısının düşebileceğini öngörmüşlerdir.¹⁷ Bunun yanında Özcan, Öztürk ve Özbek tarafından bildirilen çalışmalarda 1500 gramın ve 32 haftanın üzerinde doğan önemli sayıda hastada evre 3 ve daha ileri PR bulguları rapor edilmiştir.¹⁸⁻²⁰ Akçakaya ve ark.²¹ 34 hafta ve 2000 gram; Akman ve ark.²² 34 hafta ve 1850 gram altında doğan bebeklerin taranmasının uygun olacağını bildirmişler, Başmak ve ark.²³ daha matür bebeklerin de muayene edilmesi gerektiği yorumunda bulunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da tedavi gereken 100 bebeğin 16'sı (%16) 1500 gram, 8'i (%8) 32 hafta ve üzerinde doğmuştu. Tedavi endikasyonu gelişen 100 bebeğin 7'si ABD kriterlerine göre, 4'ü İngiltere kriterlerine göre tarama kapsamı dışında kalmaktaydı.

Kliniğimizde PR tarama muayenesi binoküler indirekt oftalmoskopi ile yapılmakta ve muayene bulguları detaylı olarak prematüre retinopatisi hasta formlarına not edilmektedir. Son yıllarda Amerika, Kanada, bazı Avrupa ülkeleri ve ülkemizde bazı kliniklerde retinanın geniş açılı dijital görüntülerini alabilen bir kamera sistemi olan Retcam™ (Clarity Medical Systems) kullanıma girmiştir. Bu cihazın en önemli özelliği fotoğraf kaydı yapabildiği nedeniyle görüntülü arşivleme imkanı sunmasıdır. Uygulama kolaylığı nedeniyle neonatolog veya hekim dışı personel tarafından da yapılabilmesi ve hastanın transportuna gerek kalmadan fotoğrafların retina birimlerine konsülte edilebilmesini sağlamak gibi üstünlükleri olsa da retina periferindeki bulgular için duyarlılığının düşük olması en önemli dezavantajıdır. Halen indirekt oftalmoskopi ile göz hekimi tarafından yapılan retina muayenesinin PR taraması için altın standart olduğunu düşünmekteyiz. İndirekt oftalmoskopi muayene ile birlikte görüntülü arşiv oluşturmak en ideal tarama ve takip şekli olacaktır.

Taramanın esas amacı PR'ne bağlı görme kaybı riski olan bebekleri zamanında saptamak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaktır. Tedavi gerektirecek PR geliştirme riski olan tüm bebeklerin muayene edilmiş olduğundan emin olmak gerekir. Tarama kriterlerinin gereksiz muayene sayısını en aza indirecek şekilde olması idealdir ancak aynı zamanda tedavi gerekebilecek bebeklerin de gözden kaçırılmaması gerekmektedir. Özellikle poliklinikten başvuran, ailesi yoğun bakımda yattığı dönemle ilgili risk faktörü olabilecek eşlik eden sistemik hastalıklar konusunda öykü veremeyen, yaşı ve kilosu büyük hastalar bu açıdan önemlidir. Yine antenatal gebelik takibi hiç olmayan ve gebelik haftası şüpheli olan bebekler, sadece doğum ağırlığına bakılarak tarama kapsamı dışında kalabilir. Bu nedenle ülkemizde PR açısından taranacak bebeklerde sınırların ABD ve İngiltere'de uygulanandan geniş tutulmasını, 34 hafta ve/veya 2000 gramın altında doğan bebeklerin tarama kapsamına alınmasını önermekteyiz.

Türkiye'de her yıl 25000 çok düşük doğum ağırlıklı bebek doğmaktadır ve %27 mortalite oranıyla yaklaşık 18000

prematüre bebek sağ kalmaktadır.^{24,25} İleri evre PR gelişme oranının yaklaşık %8 olduğu düşünüldüğünde bu her yıl 1000'den fazla görme kaybı olasılığı olan bebek anlamına gelmektedir. Bu çalışmanın bulguları PR taramasının ülkemiz için önemine dikkat çekmektedir. Prematüre retinopatisine bağlı körlüğün önlenmesi, hekimlerin konunun önemini iyi bilmesi ile mümkün olabilir. Hastalara yoğun bakımda geçirdikleri süre içinde kontrolsüz oksijen desteğinden kaçınılmalı ve iyi bir monitörizasyon sağlanmalı, oftalmolog ve neonatologların birlikte oluşturacakları düzenli bir tarama programı hazırlanmalıdır. Hastalar yoğun bakımdan taburcu edilirken aileler muayene konusunda bilgilendirilmeli, takip ve tedavinin devamlılığı göz hekimi, çocuk hekimi ve ailenin ortak sorumluluğunda olmalıdır.

Kaynaklar

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: I, preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203-4.
2. Sorsby A. The incidence and causes of blindness in England and Wales 1948-1962, Reports on Public Health and Medical Subjects No 114. London: HMSO,1966.
3. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet.* 1997;350:12-4.
4. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmol.* 1993;100:230-73.
5. Özcan A, Soyulu M, Demircan N, Satar M, Narlı N. Prematüre retinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *Turk J Ophthalmol.* 1997;27:290-4.
6. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
7. 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;121:1684-94.
8. Parag K, Shah, V, Narendran, N, Kalpana, C, Gilbert. Severe retinopathy of prematurity in big babies in India: history repeating itself? *Indian J Pediatr.* 2009;76:801-4.
9. Chen Y, Li X. Characteristics of severe retinopathy of prematurity patients in China: a repeat of the first epidemic? *Br J Ophthalmol* 2006;90:268-71.
10. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2006;117: 572-6. Erratum in *Pediatrics.* 2006;118:1324.
11. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev.* 2008;84:71-4.
12. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al; International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics.* 2005;115:518-25.
13. Chaudhari S, Patwardhan V, Vaidya U, Kadam S, Kamat A. Retinopathy of prematurity in a tertiary care center: incidence, risk factors and outcome. *Indian Pediatr.* 2009;46:219-24.
14. Ebrahim M, Ahmad RS, Mohammad M. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in Babol, North of Iran. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010;17:166-70.
15. Mutlu FM, Altınsoy HI, Mumcuoglu T, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2008;45:291-8.

16. Sarıkabadayı YU, Aydemir O, Ozen ZT, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol.* 2011;18:269-74.
17. Uğurbas SC, Gülcan H, Canan H, Ankaralı H, Törer B, Akova YA. Comparison of UK and US screening criteria for detection of retinopathy of prematurity in a developing nation. *J AAPOS.* 2010;14:506-10.
18. Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H, Bavbek T, Toker E, Özek E. Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit.* 2006;14:127-32.
19. Öztürk BT, Kerimoğlu H, Büyükbaş Z, Annagür A, Okka M, Özkağrıncı A. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri, tarama ve tedavi sonuçları. *Turk J Ophthalmol.* 2009;39:446-52.
20. Özbek E, Genel F, Atlıhan F, ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi.* 2011;1:7-12.
21. Akçakaya AA, Yaylali SA, Erbil HH, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary hospital in İstanbul: incidence and risk factors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2012;49:21-5.
22. Akman I, Demirel U, Yenice Ö, İlerisoy H, Kazokoğlu H, Özek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:931-7.
23. Başmak H, Niyaz L, Sahin A, Erol N, Gürsoy HH. Retinopathy of prematurity: screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:752-5.
24. Yurdakök M. Ülkemizde yenidoğan bebek sağlığı sorunu ve öneriler. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.* 2008;18:5-9.
25. Ergenekon E, Turan Ö, Özdek Ş, ve ark. Türkiye'de prematüre retinopatisi sıklığının durumu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2010;53:4-9.