

PREMATÜRİTE RETİNOPATİSİ: GÜNCEL YAKLAŞIM VE YENİ AÇILIMLAR.

Hürkan KERİMOĞLU¹, Banu Turgut ÖZTÜRK¹, Rahmi ÖRS²

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prematurite Retinopatisi kör edici potansiyele sahip bir hastalıktır. Dünyanın yenidoğan yoğun bakım hizmeti sunulan bölgelerinde çocuk körlüklerinin başta gelen sebebi olmaya devam etmektedir. Bu derlemedeki amacımız güncel bilgiler ışığında PR tarama ve tedavisindeki yenilikleri değerlendirmektir. Yenidoğan yoğun bakım unitelerinin yaygınlaşması daha fazla sayıda ve daha immatür bebeklerin yaşatılmasına olanak sağlamaktadır. Bu da taranması gereken prematür infant sayısını ve tedavi edilmesi gereken göz sayısını artırmaktadır. Bugüne kadar muayeneyi deneyimli bir göz hekiminin hasta başında binoküler indirekt oftalmoskop ile yapması gerekliliği savunulurken artık çekilen renkli dijital fotoğrafların belirli merkezlerde göz hekimleri tarafından değerlendirilebileceği tartışılmaktadır. Tedavi cephesinde ise daha destrüktif olan kriyoterapi ve laser tedavisi yerine göz içine bir defa enjekte edilecek anti-anjiyojenik ilaçların kullanıma girmesi mümkün görünmektedir. Yaşanan teknolojik ve medikal gelişmeler prematürite retinopatisinin tarama ve tedavi şemalarında yakın zamanda köklü değişiklikler yapabilir.

Anahtar Kelimeler: Prematürite retinopatisi, teletıp, anti anjiyojenik tedavi

Selçuk Tıp Derg 2009;25 (4):223-233

RETINOPATHY OF PREMATURITY: CURRENT UNDERSTANDING AND FUTURE PROSPECTS.

Retinopathy of prematurity (ROP) is a potentially blinding disease. ROP continues to be a leading cause of blindness of newborn in areas of the world that provide neonatal intensive care services to premature newborns. The aim of this review is to evaluate the new technical improvements and treatment modalities under current data. Increased number of Newborn Intensive Care Units leads to survive of increased number of immature babies which in turn leads to increased number of premature infants to be screened and eyes to be treated. Although the current gold standart of screening method is examination by an experienced ophthalmolog with binocular indirect ophthalmoscopy, a new debate arose that claims digital retinal photographs may be taken and evaluated in the remote reading centers by experienced ophthalmologists. On the other hand intravitreal injection of single dose of anti-VEGF may replace the more destructive cryotherapy and laser at the treatment aspect. Recent technical and medical improvements may induce major changes at the screening and treatment protocols of PR.

Key words: Retinopathy of prematurity, telemedicine, anti angiogenic treatment

Prematüriteye bağlı gelişen retinopati ilk kez 1942 yılında Terry tarafından rapor edilmiştir (1) ve halen dünyanın yenidoğan yoğun bakım hizmeti sunulan bölgelerinde çocuk körlüklerinin başta gelen sebebi olmaya devam etmektedir. Etkin tarama ve erken tedavi imkanlarının artmasına rağmen daha küçük ve daha

düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılır hale gelmesi arka kupta yerleşimli, şiddetli seyreden prematürite retinopatisi (PR) vakalarının sıklığında artışa sebep olmaktadır (2). Tedavideki gelişmelere rağmen mevcut yöntemlerle etkin ve yeterli tedavi edilmiş gözlerin %12'sinde retina dekolmanı gelişmektedir (3).

Ayrıca tedavi edilen gözlerde ilerleyen yıllarda tedaviye bağlı görmeyi azaltıcı etkiler ortaya çıkabilmektedir (4,5). Son yıllarda göz hastalıklarında anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavilerin kullanımı PR tedavisi için de bir umut ışığı yakmıştır. Ancak anti-VEGF tedavilerin mevcut tedavilerin komplikasyonlarından arınmış, etkili ve güvenli olup olmadığını yapılacak geniş serili çalışmalar gösterecektir.

Patogenez

PR patogenezi iki aşamalı bir süreci kapsar (6). *Vaskülogenez* intrauterin hayatta, göreceli olarak hipoksik bir ortamda ve fizyolojik VEGF seviyelerinde retinal damarların normal gelişimidir. Prematür doğum gerçekleştiğinde yenidoğan retinası normal oda koşullarında bile hiperoksik bir hale gelir ve VEGF seviyesi düşer. Oksijen tedavisinin verilmesi vasküler yapıların tıkanmasına ve vaskülogenezin durmasına neden olur. Ve vasküler gelişim bir süreliğine (klinik olarak 22-30. haftalar arasında) vasküler ve avasküler retina arasında duraksar. Ancak göz büyüdükçe retinal damarlar eşlik etmediği halde avasküler retina gelişmeye devam eder. Bu durum oksijen tedavisinin kesilmesi ile birlikte avasküler ve hipoksik bir periferik retina oluşumuna, VEGF seviyesinde artışa ve sonucunda vasküler-avasküler retina birleşiminde anjiyogeneze (patolojik neovaskülarizasyona) neden olur. Bu aşama ise klinik olarak 31 ile 45. haftalar arasında görülür (/). Retinal neovaskülarizasyonun gelişimi ilerleyen haftalarda, tedavi edilmediği takdirde, intravitreal fibrozise, membran oluşumuna ve retinal çekintilere

neden olarak görmenin ciddi oranda etkilenmesine sebep olur.

Risk faktörleri

Prematüre retinopatisi gelişiminde en önemli risk faktörleri gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır (8-10). Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça PR sıklığı artar (Tablo 1) (11). Multipl regresyon analizi ile çoğul gebelik, başka hastanede doğmuş olma ve beyaz ırk özelliklerinin PR'nin şiddetini artırdığı gösterilmiştir (12). Oksijen desteği 1950'lerden beri önemli bir risk faktörü olarak belirtilmekle birlikte, oksijenin konsantrasyonu ve süresi ile ilgili bilgiler hala açık değildir. İleri derecede prematürel en önemli risk faktörü olmasına rağmen, deneysel çalışmalar oksijenle ilişki üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak siyanotik konjenital kalp hastalığı olan, anensefalik veya oksijen desteği almayan bebeklerde ROP gelişimi olayın sadece oksijene bağlı olmadığını düşündürmektedir (11).

Uzamış oksijene maruziyet ve mekanik ventilasyonla birlikte anormal kan gazı (hipokarbi veya hiperkarbi), pnömotoraks, şok, transfüzyon miktarı, sepsis ve kafa içi kanama gibi problemlerle komplike hastanede kalış PR sıklığını artırmaktadır (13).

Prematüre retinopatisi için farklı hasta gruplarında Shoat ve ark. (14) maske ve balonla solutma yapılan apneyi, uzamış total parenteral beslenmeyi, transfüzyon sayısını, hipoksemi, hipokarbi ve hiperkarbi ataklarını; Gunn ve ark. (15) oksijen kullanarak maske ve balonla solutma yapılan apneyi, sepsis, şiddetli hastalık, kan transfüzyonu ve mekanik ventilasyonu ek risk faktörleri olarak

Tablo 1. Prematüre bebeklerde doğum ağırlığına göre çeşitli kategorilerde ROP yüzdesi

Doğum ağırlığı	ROP	Evre 3	Eşik öncesi	Eşik
<750 gram	90.0	37.4	39.4	15.5
750-999 gram	78.2	21.9	21.4	6.8
1000-1250 gram	46.9	8.5	7.3	2.0
Toplam	65.8	18.3	17.8	6.0

Wright KW, Spiegel PH, Thompson LS, eds. Handbook of Pediatric Retinal Disease. New York: Springer, 2006, p. 287'den alınmıştır.

tanımlamışlardır. Hammer ve ark. (16) ise sadece ventilasyon süresini, metilksantin verilmesi, doğum ağırlığı ve anneye ait kanamayı belirleyici bulmuşlardır. Başka bir çalışmada indometazin tedavisi de risk faktörü olarak saptanmış, daha büyük ünitelerde daha iyi bakımla sıklığın azaldığı gösterilmiştir (17). Doğum ağırlığı 1200 gramın altında, sınırlı prenatal bakım ve yetersiz beslenmenin etkili olabileceği düşük gelirli bir toplumda %72 olan PR sıklığı içinde; düşük doğum ağırlığı, prematürelilik, uzamış oksijen uygulanması, kafa içi kanama, respiratuar distres sendromu ve sepsis risk faktörleri olarak belirtilmiştir (18). Başka bir çalışmada sürfaktan uygulaması PR sıklığını artırırken, antenatal betametazon verilmesi, annede preeklamsi ve E vitamini tedavisi ise PR'ni azaltmıştır (19). Ülkemizden Mutlu ve ark. Türk popülasyonunda risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada oksijen tedavisi, sepsis, 1250 gr altı doğum ağırlığı ve 32 haftanın altındaki doğum haftasını bağımsız risk faktörleri olarak bulmuşlardır (20). Ünitelerdeki parlak ortam ışığının PR'ne katkıda bulunduğu bir çalışmada (21) ileri sürülmekle birlikte, çok merkezli, randomize LIGHT-ROP çalışmasında fark gösterilememiştir (22).

Farklı popülasyonlarda çeşitli risk faktörleri belirlenmiş olsa da hepsinin birleştiği iki önemli risk faktörü düşük doğum ağırlığı ve doğum haftasıdır.

Sınıflama

PR'nin tariflenmesinden sonra pek çok araştırmacı tarafından farklı sınıflandırmalar kullanılmıştır. Ancak ilerleyen hastalığın tedavi olasılığı göz önüne alınarak uluslararası bir grup araştırmacı tarafından 1984 (23) yılında 'uluslararası' sınıflandırma önerilmiş

ve 1987 (24) yılında retina dekolmanı tariflemesi ile genişletilmiştir. Bugün 2005 yılında son hali verilen bu sınıflama kullanılmaktadır (25).

2005 yılındaki düzenleme ile agresif arka kutup PR (AP-ROP) ve plus öncesi hastalık kavramları sınıflamaya eklenmiştir.

Retinopatinin sınıflandırması yerleşim, şiddet, vasküler ve avasküler retina sahaları arasındaki sınırdaki retinopati uzanımı ve Plus (Artı) hastalığı olarak nitelendirilen papilla etrafındaki damar anormalliklerinin varlığını kapsayan dört parametrenin değerlendirilmesini içerir (Tablo 2).

Yerleşim

Sınıflandırma amacıyla retina optik diski merkez alan üç alana ayrılmıştır. En arkadaki alan olan zon I'in (birinci bölge) uç sınırı çapı diskten foveaya olan mesafenin iki katı olan bir daire ile belirlenir. Zon II simit şeklindedir ve zon I'den dış sınırı diskten nazal ora serrataya uzanan daire ile belirlenir. En dış alan olan zon III hilal şeklinde olup, zon II'nin üst nazal sınırından alt nazal sınırına kadar olan alanı kapsar.

Şiddet

Vasküler/avasküler sahaların birleşim yerindeki retinopati beş evrede tariflenir.

Evre 1 vasküler ve avasküler retinayı ayıran yüzeyden kabarık olmayan, beyaz hat (demarkasyon hattı) ile karakterizedir. Evre 2 PR'de demarkasyon hattı bölgesinde yüksekliği ve hacmi olan bir kabarık hat (ridge) gelişir. Evre 3 PR'nin en belirgin özelliği kabarık hattan (ridge) vitreus içine uzanan yeni damarların gelişimidir.

PR'nin son iki evresi retina dekolmanı ile karakterizedir, subtotal retina dekolmanı Evre 4'ü işaret eder. Bu evre, fovea tutulumunun olmadığı subtotal dekolman

Tablo 2. Uluslararası PR sınıflaması

Yerleşim	Zon 1'den (en arka) zon 3'e (en perifer) kadar yerleşim
Şiddet	Evre 1'den (demarkasyon hattı) evre 5'e (total dekolman) kadar
Yaygınlık	Saat kadrani veya sektör olarak
Plus hastalığı	Papilla etrafındaki damarsal değişiklikler

evre 4A ve fovea tutulumunun olduğu evre 4B olarak maküler tutulumuna göre iki alt gruba ayrılır. Evre 5 dekolmanın ön ve arka bölgelerinin görünümüne göre alt gruplara ayrılan total retina dekolmanı ile karakterizedir. Huni ağzının ön veya arkada yerleşimine göre açık veya kapalı olarak isimlendirilir.

Yaygınlık

Hastalığın kapamı tutulum gösteren 30 derecelik sektörler ile tanımlanır. Saatin kadranını rehber olarak aldığımızda tutulum iki saat çizgisinin sınırları arasında kalan sektör olarak ifade edilir. Plus hastalığı

Ciddi retinopatiji işaret eden belirtiler venöz genişleme, papilla etrafındaki damarlarda arteriolar kıvrımlanma ve iriste damarsal genişleme, zayıf pupiller dilatasyon ve vitreus bulanıklığıdır. Plus hastalığı tanısı en az iki kadranda damarsal genişleme ve kıvrımlanma artışının varlığını gerektirir. Genel olarak plus hastalığı varlığını ifade etmek için PR evresinin ardına '+' işareti veya 'plus' kelimesi eklenmesi gerekir.

Seyir

Çoğu PR göz ve görsel sistemde ciddi hasar olmadan geriler. Aktif retinopatinin zirveye ulaştığının ve gerileyeceğinin ilk işareti daha ciddi retinopatiye ilerlemenin durmasıdır. Aktif retinopatinin ötesindeki retina, damarların dışarı ora serrataya doğru yeniden şekillenmesi (remodeling) ile vaskülarize olmaya başlar. Aktif retinopatinin gerileme süresini tayin etmek güçtür. Repka ve meslektaşları (26) doğum ağırlığı 1250 g veya altında olan bebeklerde gerilemenin belirtilerinin ortalama olarak postkonsepsiyonel 38.6. haftada ortaya çıktığını ve yaklaşık dörtte üçünde terme ulaşıldığında gerilemenin başlamış olduğunu rapor ettiler. Genel olarak evre 1 ve 2 bariz sekel olmadan gerilerken daha ileri evreler belirli

derecede skarlaşmaya yol açabilir.

Bugüne kadar aktif PR'ni konu alan en geniş çalışmalardan ilki çok merkezli PR için kriyoterapi (CRYO-ROP) çalışmasıdır (26,27). Doğumdan 4-6 hafta sonra başlanarak ciddi PR gelişene veya PR gelişmişse gerileyene kadar seri muayeneler yapılmıştır. Bu doğal seyir çalışmasında katılanların %68.5' inin gözünde PR geliştiği gözlenmiştir. CRYO-ROP doğal seyir çalışmasının verileri akut evre PR'nin önemli özellikleri ve seyrine vakıf olabilmemizi sağlamıştır (28). Öncelikle retinopatinin, özellikle de orta ve şiddetli (çalışmada 'eşik öncesi' ve 'eşik' olarak adlandırılmıştır) evrelerin ortaya çıkışı postkonsepsiyonel 32. haftadan önce nadirdir, eşik öncesi ve eşik PR'nin ortaya çıktığı medyan postkonsepsiyonel yaş 36.1 ve 36.6. haftalardır. Bu çalışmada dikkat çeken ikinci önemli bir husus da PR görülme sıklığının düşük doğum ağırlığı ve bebeğin gestasyonel yaşının küçüklüğü ile artış göstermesidir. CRYO-ROP çalışmasının daha ileri bilgi veren bir özelliği de eşik PR oluştuğunda doğum ağırlığı 750g veya altı, 751g ve 1000g arası ve 1000-1250g arası olan bebeklerde aynı postkonsepsiyonel yaşta ortaya çıkmaktadır. Daha yakın tarihli ve geniş serili bir çalışma olan PR için Erken Tedavi Çalışması da (3) (Early Treatment for ROP Trial - ETROP) CRYO-ROP çalışmasının sonuçlarını teyid eder niteliktedir.

Tarama

Periferel retinal ablasyon tedavisinin etkisi şiddetli PR'nde kanıtlanmış olduğundan ve genel olarak retinopatinin ne zaman ortaya çıkacağı bilindiğinden tedavi edilebilir hastalığın saptanması endikedir. Halen en etkili tarama prosedürü hastalığa aşına olan bir oftalmolog tarafından yapılan tanısal muayenedir. Muayenenin bulgularına

Tablo 3. Eşik (Treshold) PR

-
- Zon I veya zon II'de
 - 5 bitişik veya 8 ayrıık saat kadranı evre 3
 - Beraberinde plus hastalığı
-

dayanarak, takip ve tedavi için tavsiyede bulunulabilir. PR açısından risk altındaki bebeklerin gözlerini değerlendirmenin bir diğer endikasyonu ise orta veya şiddetli PR'li gözlerin tedaviden bağımsız olarak miyopi geliştirmeye daha yatkın olmaları ve bebeklerin şaşılıma veya başka görme defektlerine sahip olma olasılığının daha yüksek olmasıdır (29).

Hangi bebeğin tanınan bir muayeneden geçeceği bebeğin nerede doğduğuna göre değişir. Gelişmiş ülkelerde genellikle 1501g doğum ağırlığı ve 32 hafta gestasyonel yaşın altındaki bebeklerin taranmasını önerilmektedir (30,31). Ancak ABD'de yakın zamanda gözden geçirilen tarama yönergesi aynı doğum ağırlığı ve daha düşük gestasyonel yaşın taranmasını önermekle birlikte, 2000g'a kadar olan daha büyük infantların, uzamış oksijen tedavisi veya bebeği takibeden yenidoğan doktoru tarafından belirlenecek bozuk klinik seyri içeren hastalık indikatörüne dayanarak, muayenesini de eklemektedir (32).

Gilbert ve meslektaşları (33) yüksek gelirli ülkelerde kullanılan doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş kriterlerinin insani gelişimin düşük olduğu ülkelerin kırsal bölgeleri için uygun olmadığını rapor etmişlerdir. Bir ünite, şehirde veya ülkede kimlerin taranması gerektiği sorusunu yanıtlamak için o toplulukta risk altındaki bebekleri ortaya koyan verilerin toplanması gerekir. Bu da ancak doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş için tarama kriterlerini önce daha geniş tutup daha sonra veriler toplandıkça daraltarak sağlanabilir. Ülkemizden Mutlu ve arkadaşlarının (20) 34 ve altında doğum haftasına sahip 318 bebeği taradıkları çalışmada 32 haftanın üzerindeki hiçbir bebeğin tedaviye ihtiyaç göstermediği ifade edilmiştir. Çalışmada 32 haftanın veya 1250 gramın

altında doğan bebeklerin PR açısından taranması gerektiği, ancak bağımsız risk faktörleri olan oksijen tedavisi ve sepsisin de taranan bebeklerde göz önünde bulundurulması gerektiği ifade edilmiştir.

Mevcut yönergelerin çoğu ilk tarama muayenesinin 4 ile 6. haftalar arasında yapılmasını ve daha immatür bebekleri matür bebeklere göre daha geç muayenesini önermektedirler. 31 haftadan önce yapılan muayeneler nadir olarak kayda değer bulgular verdiğinden, düşük gestasyonel yaşa sahip bebeklerin muayenesinin bu zamana kadar ertelenmesi ihtiyatlı olacaktır. Tarama muayenelerine başladıktan sonra takip muayenelerinin zamanlaması klinik bulgulara göre yapılır. Bazen term süresi aşılsa bile, ciddi PR oluşabileceğinden düzenli tarama muayenelerinin ne zaman kesileceğine karar vermek çoğunlukla güçtür. Genel olarak damarlanmanın zon 3'e eriştiği iki vizitte gözlemlendi ise şiddetli PR geliştirme riski çok zayıftır (27).

Muayene

İyi dilatasyondan sonra retina indirekt oftalmoskop ile 20 veya 28 D lens kullanılarak muayene edilir. Kapak spekulumu kullanımı çoğunlukla faydalıdır ve topikal anestezi sonrası gözü çevirmek ve tam muayeneye müsaade etmek için skleral çökertici kullanımı yarar sağlar. Tarama muayenesinin amacı plus hastalığının varlığına, zon olarak retinal damarlanmanın durumuna ve retinopatinin varlığına, şiddetine ve yaygınlığına karar vermektir. Daha önceden ifade edildiği gibi hastalık ne kadar arkada ise retinopati o kadar şiddetlidir, bu yüzden bu dört parametrenin dikkatli muayenesi, klinisyenin retinopatinin ciddiyetini belirlemesini ve takip için uygun bir plan geliştirmesini sağlar.

Tablo 4. ETROP Tedavi ve Takip Endikasyonları

Zon 1'de plus hastalığı ile birlikte herhangi evre PR; zon 1'de plus hastalığı olmadan evre 3 PR; ve zon 2'de plus hastalığı ile birlikte evre 2 veya evre 3 PR olarak tanımlanan Tip 1 PR için 48 saat içinde tedavi

Zon 1'de plus hastalığı olmadan evre 1 veya 2 veya zon 2'de plus hastalığı olmadan evre 3 PR olarak tarif edilen Tip 2 PR'de rutinden daha yakın takip

Teletıp uygulamalarının PR'ndeki yeri

Prematür yoğun bakım ünitelerinde retinanın dijital görüntülerinin elde edilmesi PR'de teletıp (telemedicine) olasılığını ortaya çıkartmıştır. Bu teknik eğer görüntüler oftalmolog olmayan kişilerce alınabilir ve deneyimli okuyucular veya PR uzmanları tarafından uzaktan değerlendirme için gönderilebilirse daha da cazip olacaktır. Hemşire ve/veya yenidoğancılarının görüntüleri elde ettiği bazı çalışmalar ümit vericidir (34-36), ancak dijital görüntülerin kullanımının sensitivite ve spesifitesinin tespiti geniş katılımlı maskelenmiş çalışmalar ile henüz yapılmamıştır.

Teletıp uygulaması ile retinanın dijital görüntülerinin değerlendirilmesi hali hazırda Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avrupanın çeşitli ülkelerinde kullanılmaktadır (37). Mevcut hali ile kamera ile elde edilen görüntülerin, göz hekiminin kendi yaptığı muayeneden daha iyi sonuçlar verdiğini söylemek doğru olmaz ancak bu uygulamanın bazı avantajlarının olacağı gerçeği göz ardı edilmemelidir. Bebeğin muayene için taşınmaması, uzman göz hekiminin yenidoğan ünitesine gitmek zorunda olmaması, iş yükünün uzman hekim harici personel tarafından paylaşılması, tanının daha erken konulabilmesi potansiyeli ve kayıtların çizime dayalı olmaması en önemli avantajlar olarak göze çarparken, sadece kameranın maliyetinin 70000USD'ndan başlaması ve henüz çok geniş saha görüntülerin mümkün olmaması en önemli dezavantajlar olarak görülmektedir (37).

Tedavi

Medikal Tedavi

1970 ve 1980'li yıllarda içerisinde antioksidan vitamin E'yi bulunduran pek çok tedavi denenmiştir, çalışmaların sonuçlarına bakıldığında ciddi hastalıkta azalma gözlenmiş ancak antioksidan alan bebeklerde almayanlara göre sepsis ve nekrotizan enterokolit (38) gibi yan etkiler (39) daha sıklıkla saptanmıştır. Cerrahi tedavinin mümkün olması ile ilgi kaybolmuştur.

Tanısı konmuş retinopatinin tedavisinde hastalığı karakterize eden yeni damarların

fazlaca büyümesini azaltmanın bir yolu olarak oksijen tedavi desteğinin kullanımı ilk kez 1954'te Ashton ve meslektaşları tarafından öne sürülmüştür (40). Bir seri hayvan model çalışmasının ardından bu tedavinin etkin olabileceği düşünülmüş (40,41) ve 1990'ların sonunda Eşik öncesi PR için destek oksijen tedavisi (Supplemental Therapeutic Oxygen for Pretreshold ROP) (STOP-ROP) adı ile çok merkezli bir çalışma başlatılmıştır (42). Bu çalışmada eşik öncesi hastalığı olan bebekler oksimetre ile %89-94 oksijen saturasyonunu hedefleyen konvansiyonel oksijen tedavisi veya %96-99 oksijen saturasyonunu hedefleyen destek oksijen tedavisi gruplarına rastgele dağıtılmıştır. Eşiğe ilerleme konvansiyonel tedavi alan bebeklerin %48'inin en az bir gözünde, destek oksijen tedavisi alan bebeklerin ise %41'inde izlenmiştir. Her iki tedavi kolunda da benzer oranlarda ciddi PR bulunmuştur. Ancak destek oksijen tedavisi kolundaki bebeklerde konvansiyonel tedavi grubuna göre daha yüksek oranda pnomoni ve/veya kronik akciğer hastalığı geliştiği saptandı (%13.2'ye %8.5). Bu sebeple destek oksijen tedavisinin tanısı konmuş PR'nin daha hızlı ilerlemesine sebep olmadığı ortaya çıkmıştır ancak ilerlemeyi de azaltmadığı görülmektedir.

Cerrahi Tedavi

Periferel Retinal Ablasyon

Periferel retinal ablasyon kullanılarak yapılan cerrahi girişimin amacı VEGF üretimine sebep olan periferel avasküler retinanın ve retinal nöronların dondurularak veya leserin termal etkisi ile destrüksiyonu ve böylece VEGF seviyesini azaltmasıdır.

Periferel retinal ablasyonun etkinliğini araştıran ilk çok merkezli geniş serili çalışma CRYO-ROP çalışmasıydı (43). şiddetli PR 'eşik' PR olarak isimlendirildi ve zon I veya zon II'de 5 bitişik veya 8 ayrıık saat kadranı evre 3 hastalık ve plus hastalığı olarak tarif edildi (Tablo 3). İki gözde de eşik hastalığı olan bebeklerin bir gözüne kriyoterapi ile periferel retinal ablasyon uygulanırken diğer göz kontrol olarak korundu. Tek taraflı eşik PR'li bebeklerde o göz randomize olarak retinal ablasyon veya kontrol grubuna

dahil edildi. Kriyoterapi eşik PR tanısını takiben 72 saat içinde uygulandı.

Her bir çalışma muayenesinde, kriyoterapi uygulanan gözlerde kontrollere göre retinal dekolman, retrolental membran veya foveayı ilgilendiren fold/dekolman olarak tanımlanmış kötü yapısal neticelerde %40 ve %50 oranlarında azalma görüldü. Sonuçlar eşik PR'li gözlerde kriyoterapi ile tedavinin faydalarının sürdüğünü ancak kötü görme keskinliği ile sonuçlanan gözlerin her iki tedavi kolunda da yüksek olduğunu, bunun da muhtemelen PR dışı santral görsel bozukluk veya optik atrofiye bağlı olduğunu gösterdi

2003 yılında ABD'de 26 merkezin katıldığı çok merkezli ETROP çalışması (44) sonuçları bildirildi ve yeni tedavi kriterlerinin belirlenmesine yol açtı. Bu çalışmada CRYO-ROP doğal seyir çalışmasının sonuçları kullanılarak 'yüksek riskli' eşik öncesi PR'si bulunan gözleri tanımlamak için bir algoritma geliştirildi, bunlar üç ay içinde olumsuz sonuca ilerleme riski %15 veya üzerinde olan eşik öncesi PR'li gözler olarak tanımlandı (45,46).

ETROP çalışmasında doğum ağırlığı 1251g'ın altında olup aynı muayenede her iki gözde de yüksek riskli eşik öncesi hastalık gelişen bebeklerin birer gözleri, çoğunlukla laser fotokoagülasyon kullanılarak, periferal retinal ablasyon ile hemen tedavi almak üzere diğer gözleri ise CRYO-ROP çalışmasının eşik hastalığı gelişince tedavi edilmek üzere randomize edildi. Bir gözde yüksek riskli eşik öncesi hastalığı olan bebeklerin bu gözleri de erken tedavi veya eşige ulaşınca tedavi edilmek üzere randomize edildi. Burada dikkat edilmesi gereken bir husus konvansiyonel tedaviye alınan gözlerin bir grubunda tedaviye ihtiyaç kalmamış olması bunların tedavisiz gerilemiş olmasıdır.

Görme keskinliğinin belirlenmesi ETROP çalışmasının birincil sonuç ölçütüydü ve Teller Kartları kullanılarak 9 aylık bebeklerde görme keskinliği belirlendi. Erken tedaviye giden gözlerde olumsuz sonuca gidiş konvansiyonel tedaviye göre daha düşük olarak tespit edildi. 9. ay muayenesinde erken tedaviye giden gözlerde yapısal sonuçlarda olumsuz

sonuca gidiş konvansiyonel tedaviye göre daha düşük olarak tespit edildi. Bugün çoğu merkez daha erken tedavi anlamına gelen ET-ROP kriterlerine göre takip ve tedavi yapmaktadır (Tablo 4).

Periferal retinal ablasyon için tedavi teknikleri

PR tedavisi için halen kullanılan iki seçenek vardır bunlar transskleral kriyoterapi ve laser fotokoagülasyondur. Çoğunlukla tercih taşınabilir bir argon ya da diod laser ve beraberinde indirekt oftalmoskop ile uygulanan laser fotokoagülasyondur. Transskleral kriyoterapi avasküler periferal retinaya uygulanır. Tedavide ulaşılabilecek nihai nokta retinada donmaya bağlı görülen beyazlaşmadır. Genel olarak her uygulama, zamanla pigmenter değişikliklerin yayılacağı beklendiğinden bir prob başı mesafesi aralık bırakılarak yapılır. Nadiren arka kutup hastalığında avasküler retinanın arka sınırına ulaşmak için konjonktivanın kesilmesi gerekebilir. Bir denklik çalışması yapabilmek için büyük bir örneklem gerektiği için, yöntemin üstünlüğü klinik bir çalışma ile gösterilmemiş olsa da taşınabilir indirekt laser şu an pek çok açıdan tercih edilen tedavi seçeneğidir. Halen laser fotokoagülasyon tecrübeli ellerde kriyoterapiye göre daha kolay uygulanabilir ve arka kutup hastalığı için konjonktival kesi gerektirmez. Tedavide öngörü laser spotlarının yarım spot çapı aralıkla yerleştirilmesi şeklindedir. Kornea, iris ve lens yanıklarının rapor edildiği ve tedavi edilen gözlerin %1-2'sinde katarakt görülebildiği göz önünde bulundurulmalıdır (47). Postoperatif bakım birkaç gün steroid ve/veya antibiyotik göz damlaları ve sıklıkla beraberinde sikloplejik göz damlalarını içerir. Tedavi edilen gözler bir hafta içerisinde yeniden tedavi gereksinimi açısından değerlendirilir. Eğer periferal retinal lezyonların gerilediği belirlenirse veya plus hastalığı nisbeten daha iyi durumda ise yeniden tedavi muhtemelen gerekmeyecektir ancak yine de göz fibrozis ve retina dekomansı açısından dikkatle takibedilmelidir.

Retina dekolmanı için cerrahi tedavi

PR'de retina dekolmanının tedavisi tartışmalıdır karar delile dayalı klinik çalışmalardan çok uzman görüşlerine ve klinik tecrübelerine dayanır. Parsiyel dekolmanlı gözler için skleral çökertme ve lens koruyucu vitrektominin her ikisi de tavsiye edilmektedir (48,49). Total retina dekolmanlı gözlerde görme keskinliğini değerlendiren en geniş serili klinik çalışma CRYO-ROP çalışmasıdır (50,51). Vitrektomi sonrası retinanın yatışması gözlerin dörtte birinde görülmüş, 98 çocuğun 128 gözünün sadece bir tanesinde, vitrektomi prosedürü uygulandığı halde, ışık hissinden daha iyi görme keskinliği sağlanmıştır. Bu sebepten dolayı PR'ne bağlı total retina dekolmanlı gözlerde olası cerrahi girişimleri değerlendirirken fonksiyonel sonuçla ilgili olarak iyimser olmamak gerekir.

Prematürite Retinopatisi Tedavisinde Yeni Açılımlar

Anti-anjiyojenik tedavi

Evre 4 PR'li bebeklerin vitreus örneklerinde VEGF ve anjiyojenik sitokinler yüksek olarak ölçülmüştür (52). Özellikle vasküler aktivitenin arttığı durumlarda VEGF seviyesinde bariz artışlar göze çarpmaktadır (52,53). Bu sebepten dolayı anti-VEGF tedavi VEGF seviyesinin arttığı PR'nin ikinci evresinden itibaren kullanılabilir. Yeni bir tedavi olması ve hasta grubunun yenidoğan bebekler olması nedeni ile anti-VEGF tedavi ile ilgili henüz tamamlanmış geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır.

Quiroz-Mercado ve ark. (54) ortalama doğum haftası 29, tedavi sırasındaki ortalama yaşı 38 hafta olan 13 infantın 18 gözüne tek doz 1.25mg/0.05ml intravitreal bevacizumab uygulayarak tedavi etmişlerdir. Çalışmaya konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen evre 4 PR'li gözler, retinanın zor görülebildiği eşik hastalıklı gözler ve yüksek riskli eşik öncesi ve eşik hastalıklı gözler dahil edilmiştir. Gözlerin hepsinde neovaskülarizasyonda gerileme gözlenmiş, evre 4 bir gözde retinada cerrahiye gerek kalmadan yatışma izlenmiştir. Tek enjeksiyon tüm gözlerde yeterli olmuş, laser tedavisine gerek

kalmamıştır. Hiçbir sistemik veya oküler yan etki izlenmemiştir. Mintz-Hittner ve arkadaşları şiddetli evre 3 hastalığı olan 11 infantın 22 gözüne 0.625mg/0.025ml intravitreal bevacizumab uygulamışlar ve 12 aylık takipte tüm bebeklerde aktif neovaskülarizasyonun gerilediğini ve normal retinal vaskülarizasyonun geliştiğini bildirmişlerdir. Yine hiçbir sistemik veya oküler yan etki izlenmemiştir (55).

Halen laser tedavisi ile kombine veya tek başına anti-VEGF tedavini güvenliğini ve etkinliğini araştırmak için Faz 1 ve Faz 2 çalışmalar yürütülmektedir (BLOCK-ROP, BEAT-ROP).

Anjiyogenezin durmasında ve neovaskülarizasyonun gerilemesinde faydalı etkisi görülse de anti-VEGF tedavinin fibröz membranlar üzerinde faydaslı etkisi olamamakta ve bu membranlarda kontraksiyona neden olarak retina dekolmanına gidişi tetikleyebilmektedir (54). Herhangibir yan etki bildirilmemiş olmasına rağmen göz içine enjekte ediliyor olması nedeni ile endoftalmi, lensin travmatik hasarı gibi potansiyel komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir (7).

Anti-VEGF tedavi ilerleyen dönemde evre 3 PR için sadece yardımcı bir tedavi yöntemi olarak değil, tek başına diğer tedavilerin yerini alma potansiyeline sahip bir tedavi alternatifi olarak görünmektedir. Ancak öncelikle güvenilirlik ve etkinliğinin geniş serili çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir.

Prematüritenin PR dışı oküler etkileri

Prematüritenin kendisi, bebeğin akut faz PR geliştirmesinden bağımsız olarak, oküler morbidite açısından hayat boyu artmış risk taşır (29). Görme keskinliği ve kontrast duyarlılık hayatın daha ileri dönemlerinde ölçüldüğünde normal aralıkta olmasına rağmen prematür bebeklerde termlere göre medyan değerler bariz olarak düşüktür (56,57).

PR gelişmese bile gelişebilecek oküler komplikasyonların en sık olanları şaşılık, bariz refraktif kusurlar, özellikle miyopi, ve görme yolları hasarı ile ilişkili görme azlığıdır (58). Ayrıca prematür bebeklerde öğrenme ve davranışsal

zorluklar da daha sık görülür (59).

Sonuç

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması daha düşük doğum haftasında ve düşük doğum ağırlıklı bebek sayısının da artmasını beraberinde getirmektedir. Bu bebeklerin yenidoğan göz muayenesinde tecrübeli bir göz hekimi tarafından mutlak surette değerlendirilmesi gerekmektedir. Deneyimli bir göz hekiminin bulunmaması durumunda uzaktan göz dibi görüntülerine erişim ve değerlendirme olanağı sağlayan teletıp uygulaması gelecek vaat etmektedir. Yakın tarihte anti-VEGF uygulamalarının güvenilirlik ve etkinliğinin kanıtlanmasının ardından PR tedavisinde büyük değişimler yaşanması ve görsel ve yapısal olarak daha iyi sonuçlara ulaşılması mümkün görünmektedir.

PR'nde tarama ve tedavi kadar önemli diğer bir unsur da olayın ailevi ve sosyal boyutudur. Prematür bebeğin ebeveynlerinin erken dönemde çocuklarında PR gelişimi olasılığından haberdar olmaları ve bunun dikkatli ve düzenli takip gerektirdiğini bilmeleri gerekir. Ebeveyn ve bakıcılara ciddi PR'li her gözün tedaviye olumlu yanıt vermeyebileceğini ve körlüğün yine de oluşabileceğini hatırlatmak önemlidir. Eğer görme kaybolma derecesinde etkilenmiş ise çocukla ilgilenen hekimin aileyi erkenden görsel destek, rehabilitasyon ve eğitim servislerine yönlendirmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-204.
2. Quiram PA, Capone A Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:228-34.
3. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
4. McLoone E, O'Keefe M, Lanigan B. Effect

of diode laser retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity on the visual field: Results of Goldmann Perimetry at a mean age of 11 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007; 144:170-173.

5. Quinn G, Dobson V, Davitt B, et al. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2008; 115:1058-1064.
6. Chen J, Smith L. Retinopathy of Prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10:133-140.
7. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:182-7.
8. Charles BJ, Ganthier R, Appiah AA. Incidence and characteristics of retinopathy of prematurity in a low-income inner-city population. *Ophthalmology* 1991;98:14-17.
9. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity (Palmer EA, Schaffer DB, Plotsky DF: The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group). *Ophthalmology* 1993;100:230-273.
10. Phelps DL, Brown DR, Tung B, et al. 28-Day survival rates of 6676 neonates with birth weights of 1250 grams or less. *Pediatrics* 1991;87:7-17
11. Ober RR, Palmer EA, Drack AV, Wright KW. Retinopathy of Prematurity. Wright KW, Spiegel PH, Thompson LS, eds. *Handbook of Pediatric Retinal Disease*. New York: Springer, 2006, pp.284-349.
12. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, Tung B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98:1628-40
13. Phelps DL. Retinopathy of Prematurity. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*, 8th ed, Philadelphia: Mosby, 2006, pp.1747-52.
14. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al. Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159-163.
15. Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, Aranda JV. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980;65:1096-1100
16. Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, Pai S, Cosby C, Jackson KL. Logistic analysis

- ofrisk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986;102: 1-6
17. Darlow BA, Horwood LJ, Clement RS. Retinopathy of prematurity:risk factors in a prospective population-based study. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1992;6:62-80.
 18. Charles BJ, Ganthier R, Appiah AA. Incidence and characteristics of retinopathy of prematurity in a low-income inner-city population. *Ophthalmology* 1991;98:14-17
 19. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity:a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214:131-135
 20. Mutlu FM, Altinsoy HI, Mumcuoglu T, Kerimoglu H, Kiliç S, Kul M, Sarici SU, Alpay F. 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(5):291-8.
 21. Glass P, Avery GB, Kolinjavadi N, et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1985;313: 401-404
 22. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of lightreduction in preventing retinopathy of prematurity. Light-ROP Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998;338:1572-1576
 23. ICROP Committee: International classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-1134.
 24. ICROP Commiittee for classification of late stages of ROP: An international classification of retinopathy of prematurity II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:906-912.
 25. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity - revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991-999.
 26. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:645-9.
 27. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, Tung B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991;98:1628-40.
 28. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Natural history of retinopathy of prematurity (ROP): The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy: Status ay one year. *Arch Ophthalmol* 1994;112:903-912.
 29. Birch EE, O'Connor AR. Preterm birth and visual development. *Semin Neonatol*. 2001;6:487-97.
 30. Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a Joint Working Party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. *Early Hum Dev*. 1996;46:239-58.
 31. Haines L, Fielder AR, Scrivener R, Wilkinson AR; Royal College of Paediatrics and Child Health, the Royal College of Ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine. Retinopathy of prematurity in the UK I: the organisation of services for screening and treatment. *Eye*. 2002;16:33-8.
 32. Fierson W, Flynn J, Good W, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;117:572-576.
 33. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, Zin A; 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.
 34. Schwartz SD, Harrison SA, Ferrone PJ, Trese MT. Telemedical evaluation and management of retinopathy of prematurity using a fiberoptic digital fundus camera. *Ophthalmology*. 2000;107:25-8.
 35. Roth DB, Morales D, Feuer WJ, Hess D, Johnson RA, Flynn JT. Screening for retinopathy of prematurity employing the retcam 120: sensitivity and specificity. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:268-72.
 36. Yen KG, Hess D, Burke B, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Telephotoscreening to detect retinopathy of prematurity: preliminary study of the optimum time to employ digital fundus camera imaging to detect ROP. *J AAPOS*. 2002 ;6:64-70.
 37. Trese MT. What is the real gold satndart for ROP screening? *Retina*. 2008;3:1-2
 38. Johnson L, Bowen FW Jr, Abbasi S, Herrmann N, Weston M, Sacks L, Porat R, Stahl G, Peckham G, Delivoria-Papadopoulos M, et al. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1,500 grams or less. *Pediatrics*. 1985;75:619-38.

39. Rosenbaum AL, Phelps DL, Isenberg SJ, Leake RD, Dorey F. Retinal hemorrhage in retinopathy of prematurity associated with tocopherol treatment. *Ophthalmology*. 1985;92:1012-4.
40. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. 1954;38:397-432.
41. Phelps DL. Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in kittens recovered in 28% oxygen. *Pediatr Res*. 1988;24:106-9.
42. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:295-310.
43. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1988 ;106:471-9.
44. 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.
45. Hardy RJ, Palmer EA, Schaffer DB, Phelps DL, Davis BR, Cooper CJ. Outcome-based management of retinopathy of prematurity. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of prematurity Cooperative Group. *J AAPOS*. 1997;1:46-54.
46. Hardy RJ, Palmer EA, Dobson V, Summers CG, Phelps DL, Quinn GE, Good WV, Tung B; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1697-701.
47. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:175-80.
48. Capone A Jr, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology*. 2001;108:2068-70.
49. Seaber JH, Machemer R, Elliott D, Buckley EG, deJuan E, Martin DF. Long-term visual results of children after initially successful vitrectomy for stage V retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1995;102:199-204.
50. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Palmer EA, Robertson J, Summers CG, Trese MT, Tung B. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1996;103:595-600.
51. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Flynn JT, Palmer EA, Robertson J, Trese MT. Visual acuity in infants after vitrectomy for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1991;98:5-13.
52. Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, McMeel JW, Kazlauskas A, Rahimi N. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Am J Pathol* 2000;156:1337-1344.
53. Sonmez K, Drenser KA, CaponeAJr, Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2008;115:1065-1070.
54. Quiroz-Mercado H, Martinez-CastellanosM, Hernandez-Rojas M, Salazar-Teran N, Chan P. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:19-25.
55. 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;28:831-838.
56. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Contrast sensitivity at age 10 years in children who had threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1129-33.
57. Sebris SL, Dobson V, Hartmann EE. Assessment and prediction of visual acuity in 3- to 4-year-old children born prior to term. *Hum Neurobiol*. 1984;3:87-92.
58. Cats BP, Tan KE. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long-term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1989;26:271-5.
59. Colvin M, McGuire W, Fowlie PW. Neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *BMJ*. 2004;329:1390-3.