

Prematüre Retinopatisinde Risk Faktörleri

Risk Factors of Retinopathy of Prematurity

Ayşe ÖNER¹

ÖZ

Prematüre retinopatisi (PR), primer olarak zamanından önce doğan bebekleri etkileyen ve çocukluk çağında ağır görme kayıplarına yol açabilen bir hastalıktır. Anormal retinal neovaskülarizasyonla karakterize olup gelişmekte olan ülkelerde çocuklardaki körlüğün en önemli nedenidir. Erken doğum, yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalmak, düşük doğum ağırlığına sahip olmak başta olmak üzere anemi, kan transfüzyonu, intrakraniyal kanama, çoğul gebelik ve ırk hastalığının bilinen risk faktörleridir. Bu derlemede PR gelişimindeki risk faktörleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP), primarily affects premature infants and it can cause severe visual disability in childhood. It is characterized by abnormal retinal neovascularizations and it is the main reason of blindness in children in developing countries. The well known major risk factors are premature birth, low birth weight, high oxygen therapy; the others are anemia, blood transfusion, intracranial hemorrhage, multiple births and ethnicity. In this review we discuss the risk factors in the development of ROP.

Key Words: Retinopathy of prematurity.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi, miadından önce doğarak yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz kalmış düşük doğum ağırlıklı bebekleri etkileyen bir proliferatif retinopatidir.¹ Yenidoğan döneminde görülen körlüğün en sık sebeplerden birisidir.²

1- M.D. Professor, Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kayseri/TURKEY
ÖNER A., aoner@erciyes.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 28.04.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 05.05.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:151-156

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D. Professor, Ayşe ÖNER
Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kayseri/TURKEY

Phone: +90 352 437 71 63
E-Mail: aoner@erciyes.edu.tr

PATOGENEZ

Prematür retinopatisi birbirini takip eden iki fazdan oluşur. Faz 1, hiperoksik fazdır. Normal angiogenezisde kilit role sahip olan vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) azalmasıyla karakterizedir. Postmenstrual 22-30. haftalara denk gelir. Faz 2, hipoksik fazdır. VEGF düzeyinin artmasıyla karakterizedir ve postmenstrual 31-44. haftaya denk gelir. Doğumla birlikte intrauterin relatif hipoksi, hiperoksiye dönüşür. Özellikle prematüre bebeklerde bu hiperoksi daha tam gelişimini tamamlamamış retinal kan damarlarının endotel hasarına yol açar. Vasoobliterasyon olur ve VEGF salınımı baskılanır, normal anjiogenezis durur. Ancak gelişimini sürdüren retinanın oksijen ihtiyacı artar ve retina hipoksik faza girer. VEGF salınımı artar, retinal neovaskülarizasyon gelişir.¹⁻³

Anjiogenezisde VEGF yanında birçok anjiogenik büyüme faktörü yer alır. Bunlar: insülin-like growth faktör-1 (IGF-1), fibroblast growth faktör-1, interlökin-8, kemotaktik sitokin, E-selektin ve interselüler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) dir. IGF-1, normal retinal vasküler gelişimi, VEGF'den hem bağımsız olarak hem de VEGF aktivitesini artırarak etkiler. Anjiostatik faktörler ise trombospondin-1, endostatin ve anjiostatindir. Sağlıklı anjiogenezisde anjiostatik faktörler ve anjiogenik faktörler arasındaki dengenin bozulmaması gereklidir.^{4,5}

İnsülin-like growth faktör I ve II, hamilelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişimi için önemlidir. Bu hormonların düzeyi 3. trimesterde belirgin olarak artar. Fetal kordosentezlerde gestasyonel yaş ve fetüsün boyutu arttıkça IGF-I ve IGF-II düzeyinin özellikle IGF-I'nin arttığı gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde doğum sonrası IGF-I artışı yavaş olur. Bunun nedeni asidoz, hipotroksinemi, sepsis ve beslenme problemleri olabilir. IGF-I'nin az artması vasküler gelişimde bozukluğa neden olur.⁶⁻⁸

RİSK FAKTÖRLERİ

PR multifaktöriyel bir hastalıktır. Prematüre retinopatisi için bilinen major risk faktörleri düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası ve oksijen alımıdır.

Doğum Ağırlığı ve Doğum Haftası

PR gelişiminde rolü en iyi bilinen faktörlerden biri doğum ağırlığı ve doğum haftasının düşük olmasıdır. Çünkü diğer faktörler aslında bebeğin ne kadar erken ve ne kadar düşük doğum ağırlığıyla doğması ile ilişkilidir. Doğum kilosu ne kadar düşük, bebeğin gestasyonel yaşı ne kadar küçükse, hem hafif hem de ciddi PR gelişme riski ve tedavi ihtiyacı o oranda artmaktadır.¹⁰⁻¹⁴

Bu konu ile ilgili en geniş verileri içeren ETROP Çalışması'nda, Amerikada 26 merkezde 9721 yenidoğan taranmıştır. Bu çalışmada PR gelişen bebeklerin oranı 750 gr'ın altında %40.4, 750-999 gr arasında %41.3, 1000-1250 gr arasında %18.2 ve toplamda 1251 gr'ın altında %68 olarak saptanmıştır. PR gelişen bebeklerdeki eşik öncesi PR oranı ise 750 gr'ın altında %56.9, 750-999 gr arasında %35.5, 1000-1250 gr arasında %7.6 olarak belirlenmiştir.⁹ Bu sonuçlar CRYO-ROP grubuyla benzerdir.¹⁰ CRYO-ROP çalışmasında 1251 gr altında olan tüm bebekler için eşik öncesi PR geliştirme riski %17.8 olarak bildirilmiştir. Bu oran 1000-1250 gr arasında %7.3; 750-999 gr arasında %21.4 ve 750 gr altında %39.4 olarak bulunmuştur.¹⁰

ETROP çalışmasında doğum haftası ile ilgili verilere bakıldığında PR görülme oranı 27 haftanın altında %69, 27-31 hafta arasında %30.5, 31 haftanın üzerinde %0.5 olarak bulunmuştur. Yine PR saptanan bebeklerde eşik öncesi PR oranına bakıldığında 27 haftanın altında % 84.9, 27-31 hafta arasında % 14.8, 31 haftanın üzerinde %0.2 olduğu görülmüştür.⁹

Geniş bir seriyi içeren WINROP (Weight IGF-I Neonatal ROP) çalışmasında 32 haftanın altında doğan 2941 yenidoğanın verileri doğum ağırlığı, doğum haftası, ve PR için tedavi ihtiyacı açısından incelenmiştir. Bu çalışmada PR oranları 1000g altında %64.0, 1000-1500 g arasında %23.9, 1501-2000g arasında %7.9, 2001-2500 arasında %2.8 olarak belirlenmiş ve düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftasının tedavi ihtiyacı konusunda en önemli risk faktörünü oluşturduğu saptanmıştır. Doğum ağırlığının PR gelişimindeki önemi bebeğin matüritesine göre değişmektedir. 26 haftadan küçük doğan bebeklerde immatürite daha çok önem kazanırken, 26 haftadan büyük doğan bebeklerde doğum ağırlığı daha ön plana çıkmaktadır. Tedavi edilen bebeklerin oranlarına bakıldığında 22-23 haftalık grupta bu oran %45.2 iken,

30-31 haftalık grupta %0.1 olmaktadır. Doğum ağırlığının PR gelişimi için çok güçlü bir risk faktörü olduğu tüm çalışmalarda vurgulanmaktadır. Bu çalışmada vurgulanan başka bir nokta büyüme geriliği olan bebeklerdir. Gestasyonel yaşına göre daha küçük olan bebeklerde PR riski artış göstermektedir. Büyüme geriliğinin PR gelişimine olan etkisi matüritenin artmasıyla daha da belirginleşmektedir. Bu nedenle doğum haftası yüksek olup büyüme geriliği olan bebekler de PR taraması açısından değerlendirilmelidir.¹¹

Chen ve ark.,¹² çalışmasında 1646 yenidoğan taranmış bunlardan 622'sinin 30 haftadan ve 1500 gramdan küçük doğduğu belirlenmiştir. 622 bebeğin % 47'sinde PR saptanmış, PR saptanan bebeklerin %43'ü evre 1, %26'sı evre 2, %28'i evre 3, %3'ü evre 4 olarak belirlenmiştir. Hiçbir bebekte evre 5 PR görülmemiştir.

Yapılan başka bir çalışmada gestasyonel yaşı 25 haftadan küçük bebeklerde PR görülme sıklığı %95 iken, 28 haftadan önce doğan bebeklerde sıklık %64.2, 28 haftadan sonra doğan bebeklerde ise bu oran %13.9'a gerilediği gösterilmiştir.¹³ Laser tedavisi ihtiyacı değerlendirildiğinde doğum ağırlığı 1000 gr'dan az olan bebeklerde PR tedavisi için yapılan laser fotokoagülasyon oranı %45.8 iken 1500-1999 gr aralığında doğan bebeklerde bu oran %19.4 bulunmuştur.¹⁴

Günümüze dek PR ile ilgili yapılan tüm çalışmalarda düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftasının PR gelişimindeki rolü önemle vurgulanmıştır.

Oksijen

Oksijen alımı ve PR gelişimi arasındaki ilişki, hastalığın tanımlanmasından kısa bir süre sonra 1950'lerde ortaya konulmuştur.^{15,16} Bu nedenle yenidoğanlara kontrollü oksijen vermeye başlanmış böylece hiperoksinin prematüre retinaya olan uyarısı azaltılmaya çalışılmıştır ve bir dönem yenidoğanlara verilen oksijen konsantrasyonu %40'ların altında tutulmuştur. Bu dönemde PR insidansı azalmış ancak mortalite ve serebral palsi gibi nörolojik defisitlerde ciddi artış olmuştur. Bu nedenle 1960'larda tekrar oksijen konsantrasyonları arttırılmıştır.^{17,18}

1970'lerde arteriyel oksijen satürasyonunun görüntülenebilmesi ile birlikte ideal oksijen satürasyonu konusunda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır.

Oksijen potent bir vasokonstrüktördür. Uzun süre vazokonstriksiyon, periferel retinal iskemi ve neovaskülarizasyon için pek çok olayı başlatır. Yüksek oksijen konsantrasyonunun ratlarda PR geliştirdiği kanıtlanmıştır.¹⁹ Hangi satürasyon düzeyinin PR riskini azalttığına dair kesin bir veri yoktur. Wallace ve ark.,²⁰ yaptığı bir çalışmada 1250 gramdan daha düşük ağırlıkta doğan bebeklerde toplamda 208 göz retrospektif olarak incelenmiştir. Oksijen satürasyonu %98-100 olan 55 hastanın 90 gözü, oksijen satürasyonu %90-96 olan 81 hastanın 118 gözü çalışmaya alınmıştır. Yüksek oksijen alan grupta %18, düşük oksijen alan grupta %14 eşik ve/veya tip I PR görülürken, evre 3 PR yüksek doz oksijen alan grupta %25, düşük doz oksijen alan grupta %22'dir. Başka bir çalışmada,²¹ oksijen satürasyonu %88-98 olan grupla, %70-90 olan grup karşılaştırılmıştır. Ciddi PR, yüksek oksijen alan grupta %27.7 iken düşük oksijen alan grupta %6.2 bulunmuştur.

STOP-ROP, (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity) çalışmasında oksijen satürasyonu % 96-99 dan %89-94'e azaltıldığında eşik hastalığa ilerleme %48'den %41'e düşmüştür.²²

Chow ve ark.,²³ 4 yıllık takip içeren çalışmalarında, 32 haftanın altında doğan bebeklerde hedef oksijen satürasyonunu %85-%93 arasında belirlemişler ve takiplerde evre 3-4 PR oranı %12.5'ten %2.5'e, eşik PR oranı ise %4.5'tan %0'a gerilemiştir.

Başka bir çalışmada,²⁴ hedef oksijen satürasyonu %95-99 oranından 34 haftaya dek %85-92'ye ve 34 haftadan sonra %92-97 oranına düşürülmüştür. Takiplerde evre 3 PR insidansı %11'den %2'ye, eşik hastalık insidansı ise %7'den %1'e gerilemiştir.

Günümüzde en önemli önlenbilir risk faktörü oksijendir. Ancak hangi dozda ne kadar süre oksijen verilmesi gerektiği tartışmalıdır. Pek çok çalışmada hedef oksijen satürasyonu %85-93 arasında tutulmuştur. Bu satürasyona dikkat edilmesi gereken kritik dönem konusunda da fikir birliği yoktur ve çalışmalarda bu süre ilk 4-8 hafta arasında değişmektedir. Oksijen satürasyonunu düşürmenin nörolojik defisit gelişme riskini ve/veya ölüm riskini artırdığı akılda tutulmalıdır. Oksijenin miktarı kadar oksijen alınan süre de önem kazanmaktadır. Sadece ilk bir hafta oksijen alan bebeklerde PR insidansı %10.3 iken, bir haftadan daha uzun oksijen alanlarda bu oran %15.9 olmaktadır, çalışmalarda oksijen alım süresi arttıkça PR insidansının arttığı görülmektedir.²⁵

DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ

PR ile ilişkili farklı risk faktörleri de bildirilmiştir. Bu risk faktörleri prenatal, perinatal ve postnatal olmak üzere 3 grupta incelenebilir. Başlıca prenatal risk faktörleri annenin yaşı, uzamış membran rüptürü, çoklu doğumlar, preeklampsi ve antenatal steroid kullanımınıdır. Başlıca perinatal ve postnatal risk faktörlerinden bazıları ise mekanik ventilasyon, hipoksi, sepsis, anemi, kan transfüzyonu, fototerapi, intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), RDS (respiratuar distres sendromu), surfaktan kullanımı ve son zamanlarda önem kazanan postnatal büyüme hızıdır.^{26,27}

Cinsiyet, ırk, etnik faktörler açısından bakıldığında cinsiyet PR gelişiminde anlamlı bir fark yaratmazken, bir çalışmada Afrika kökenli Amerikalı bebeklerde PR anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Asyalı bebeklerde ve erkeklerde hastalığın daha ağır seyrettiğini bildiren yayınlar vardır.²⁸

ETROP Çalışması'nda PR insidansı siyah ve beyaz ırk arasında benzer iken eşik öncesi PR oranı beyaz bebeklerde daha fazla görülmüştür. Ayrıca hastane dışında doğan bebeklerde PR riski hastanede dünyaya gelen bebeklerden daha yüksektir.⁹

Antenatal steroid kullanımının PR'nin hem gelişimine, hem de ilerlemesine karşı koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir. Kronik akciğer hastalığına yönelik postnatal steroid kullanımının ise PR sıklığı üzerine olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir. Doğumdan sonraki ilk üç haftada kullanılmaya başlanan ve iki haftadan daha uzun süren steroid tedavisinin PR sıklığını anlamlı olarak artırdığı bildirilmiştir.²⁸

Rekombinan EPO tedavisinin de PR için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerde daha ileri evre PR geliştiği bildirilmiştir.²⁶

E vitamini hücre membranına saldıran serbest radikalleri nötralize ederek etkilerini engelleyen bir serbest radikal yakalayıcısıdır. Çoklu doymamış yağ asidinden zengin beyin, göz gibi dokular için oldukça önemlidir. Ancak PR'de kullanımını tartışmalıdır.²⁹ Prematüre bebeklerde plazma vitamin E düzeyi düşüktür. E vitamininin antioksidan özelliği ile gelişmekte olan retinanın serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. E vitamininin antioksidan özelliği ile immatür retinanın hipoksi ve hi-

peroksi atakları sırasında oluşan serbest radikallerden daha az etkilendiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmaların bazılarında E vitaminin PR'ye anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilirken, bazıları ise insidansa etkisi olmadan hastalığın şiddetini azalttığını belirtmekte, diğer bir bölümü ise hem hastalığın şiddetini hem de insidansını azalttığını göstermektedir.^{29,30}

Anemi ve bu nedenle dokularda oluşacak olan hipoksiye bağlı olarak PR riskinin arttığı da düşünülmektedir. Kan transfüzyonu sırasında bebeğe verilen erişkin tip hemoglobin fetal hemoglobine göre dokulara daha yüksek oranda oksijen taşır, bu durumun serbest radikal oluşumunu artırarak doku hasarına yol açtığı ve PR gelişimini kolaylaştırdığı belirtilmiştir.³¹ Aynı zamanda verilen bu eritrositlerin kısa ömürlü olmaları nedeniyle bunların yıkılması sonucu demir birikimi ile oluşan radikaller lipid peroksidasyonunu tetikleyerek oksidatif hasar geliştirebilmektedir.³²

Postnatal faktörler arasında son yıllarda önemli olduğu bildirilen başka bir faktör de postnatal büyüme hızı ve kilo alımıdır. Wallace ve ark.,³³ ilk 6 hafta içinde kilo alımının az olmasının evre 3 PR gelişimini arttıran bağımsız bir faktör olduğunu bildirmiştir. Son yıllarda İsveç'te yapılan bir online takip sisteminde doğum sonrası ağırlık ve IGF-1 seviyelerine bakılarak PR riski tahmin edilmeye çalışılmıştır. WINROP (Weight IGF-1 Neonatal ROP) algoritması olarak anılan bu sistemde IGF-1 artış hızı ve kilo alımı yavaş olan bebeklerde PR riskinin arttığı belirlenmiştir ve bu sistemin PR gelişimini saptamadaki sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir.³⁴

Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada 2 ve 4. haftalarda kilo alımı az olan bebeklerde ileri evre PR anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. 4. haftadaki kilo alımı doğum ağırlığı ve doğum haftasından bağımsız olarak PR gelişimini etkilemektedir. Yenidoğanda kilo alımının az olması beslenmenin ve genel sağlık durumunun iyi olmamasına bağlıdır. Yenidoğanda sıklıkla bulunan akciğer hastalığı ve sepsis enerji tüketimini arttırmaktadır. Beslenme intoleransı ve NEK gibi problemler de bebeğin enerji alımını azaltmaktadır.

Kilo alımı az olan bebeklerde PDA, solunum problemleri, kan transfüzyonu ihtiyacı gibi morbiditelerin yüksek oranda olduğu görülmektedir.³⁵

Yakın zamanda yayınlanmış başka bir çalışmada günlük enerji alımı ile PR insidansı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada enerji alımı önerilenden daha düşük olan bebeklerde PR insidansı daha yüksek bulunmuştur. Yüksek miktarda yağ ve karbonhidrat alımı ise PR oranını azaltmıştır. Enerji alımında 10 kcal/kg/gün artış, PR riskini %24 azaltmaktadır.³⁶

Beslenme ile ilgili yapılan başka bir çalışmada anne sütü ile ilgilidir. Anne sütü alan bebeklerde mama alanlara göre herhangi bir evre PR insidansı %15.8 den %3.5'e azalmaktadır. Benzer şekilde eşik PR insidansı da %12.3'ten %1.3'e düşmektedir.³⁷

Işık da serbest radikal salınımına neden olarak muhtemel bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür. Fakat çok merkezli, randomize LIGHT-ROP çalışmasında doğumdan sonraki 24 saat içinde ultraviyole ışıktan koruyucu gözlük takılan ve 4 hafta süreyle bu gözlüğü takmaya devam eden bebekler ile normal ışık altında kalan bebekler arasında PR gelişimi açısından fark saptanmamıştır.³⁸

Genetik Faktörler

Anormal vaskülarizasyon, genlerdeki polimorfizm veya mutasyonlarla PR arasında istatistiksel ilişki saptansa da kanıtlar yetersizdir. Genetik polimorfizm konusunda en popüler molekül ise VEGF'dir.³⁹

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Tasman W, Patz A, Mc Namara JA. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease. *Am J Ophthalmol* 2006;141:167-74.
2. Rudonko SL, Felman V, Laatikainen L. Visual impairment in children born prematurely from 1972 through 1989. *Ophthalmol* 2003;110:1639-45.
3. Arsan S. Premature retinopatisi. *T Klin Pediatri* 2004; 2:382-6.
4. Perez Munuzun A, Fernandez Lorenzo R, Couce-Pico ML, et al. Serum levels of IGF-1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Pediatr* 2010;99:519-25.
5. Villegas Beceril E, Fernandez Molina F, Gonzales R, et al. Serum IGF-1 levels in retinopathy of prematurity. New indications for ROP screening. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2005;80: 233-8.
6. Arosio M, Cortelazzi D, Personit et al. Circulating levels of growth hormone, insulin-like growth factor I and prolactin in normal, growth retarded and anencephalic human fetuses. *J Endocrinol Invest* 1995;18: 346-53.
7. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, et al. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991;29: 219-25.
8. Ostland E, Bang P, Hagenos L, et al. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod* 1997;12:840-4.
9. 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.
10. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: Two year outcome: structure and function. *Arch Ophthalmol* 1993;111:339-44.
11. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, et al. Low Birth Weight Is a Risk Factor for Severe Retinopathy of Prematurity Depending on Gestational Age. *PLOS ONE* 2014;9:109460
12. Chen M, Çitil A, McCabe F, et al. Infection, Oxygen, and Immaturity: Interacting Risk Factors for Retinopathy of Prematurity. *Neonatology* 2011;99:125-32.
13. Kim T, Sohn J, Pi S, et al. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:130-4.
14. Chaudhari S, Patwardhan V, Vaidya U, et al. Retinopathy of prematurity in a tertiary care center-incidence, risk factors and outcome. *Indian Pediatr* 2009;46:219-24.
15. Patz A, Hoeck LE, DeLaCruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasias. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol* 1952;35:1248-52.
16. Cambell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasias: a clinical approach. *Med J Aust* 1951;2:48-50.
17. Avery ME. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1960;57:553-9.
18. McDonald AD. The aetiology of spastic diplegia. A synthesis of epidemiological and pathological evidence. *Dev Med Child Neurol* 1964;11:277-85.
19. Ricci B. Oxygen-induced retinopathy in the rat model. *Doc Ophthalmol* 1990;74:171-7.
20. Wallace DK, Kathleen A. Veness-Meehan, et al. Incidence of severe retinopathy of prematurity before and after a modest reduction in target oxygen saturation levels. *Journal of AAPOS* 2007;11:170-4.
21. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, et al. Pulse oximetry severe retinopathy and outcome at one year at babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed* 2001;84:106-10.
22. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.

23. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111:339-45.
24. Sears JE, Pietz J, Sonnie C, Dolcini D, Hoppe G. A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:513-8.
25. Silverman WA. A cautionary tale about supplemental oxygen: the albatross of neonatal medicine. *Pediatrics* 2004;113:394-6.
26. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-78.
27. Pennefather PM, Tin W, Clarke MP, et al. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. *Br J Ophthalmol* 1996;80:420-4.
28. Karna P, Muttineni J, Angell L, et al. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005;5:18-25.
29. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997;131:844-50.
30. Finer NN, Schindler RF, Grant F, et al. Effect of intramuscular vitamin E on frequency and severity of retrolental fibroplasia. *Lancet* 1982;2:1087-91.
31. 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.
32. Inder TE, Clement RS, Austin NC, et al. 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.
33. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4:343-347.
34. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711-1718.
35. Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye* 2011;25:725-9.
36. Sjöström ES, Lundgren P, Öhlund I, et al. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;0:F1-F6.
37. Manzoni P, Stolfi I, Pedicino R, et al. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Hum Dev* 2013;89:64-8.
38. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998;338:1572-6.
39. Csak K, Szabo A, et al. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Bioscience* 2006;11:908-20.