



Prematüre retinopatisi gelişiminde seri ölçülen serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeylerinin rolü

The role of serial measurements of serum insulin-like growth factor 1 levels in the development of retinopathy of prematurity

Bayram Ali Dorum¹, Cansu Canbolat Yılmaz², Nilgün Köksal¹, Hilal Özkan¹, Meral Yıldız³, Ahmet Tuncer Özmen³

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, dünya çapında körlüğün en önemli nedenlerinden biri olmaya devam eden prematüre retinopatisi gelişiminde, yenidoğan dönemindeki serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeylerinin rolünü ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu ileriye dönük çalışmaya 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında <32 gebelik haftası ve doğum ağırlığı <1 500 g olan toplam 40 prematüre bebek alındı. Retina muayene zamanları Amerikan Pediatri Akademisi'nin prematüre retinopatisi tarama ve takip önerilerine göre belirlendi. Prematüre retinopati değerlendirilmesi uluslararası prematüre retinopati sınıflamasına göre yapıldı. Serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri 1, 3, 7, 21 ve 28. günlerde alınan kan örneklerinden çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 40 bebekten 11'inde (%27,5) prematüre retinopatisi saptanırken, 29 bebekte prematüre retinopatisi görülmüdü. Prematüre retinopatisi gelişen bebeklerin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşları prematüre retinopatisi gelişmeyen bebeklere göre daha küçük saptandı. Her iki grupta yer alan bebeklerin demografik özellikleri benzer iken prematüre retinopatisi grubunda mekanik ventilasyon gün süresi daha uzundu ($p=0,036$). İki grup arasında intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriozus gibi yenidoğan sorunları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Tüm serum örneklerinde (1, 3, 7, 21 ve 28. gün) prematüre retinopatisi grubundaki ortalama insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri prematüre retinopatisi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p=0,001$).

Çıkarımlar: Sonuç olarak bu çalışma ile seri bakılan serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi düşüklüğünün prematüre retinopatisi gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. (Turk Pediatri Ars 2017; 52: 10-4)

Anahtar Kelimeler: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, prematüre, prematüre retinopatisi

Abstract

Aim: To determine the role of serum insulin-like growth factor-1 levels in the development of retinopathy of prematurity, which is a major cause of childhood blindness worldwide.

Material and Methods: We prospectively studied newborn infants born at a postmenstrual age of <32 weeks and birth weights <1 500 gr, between January 1st, 2015, and December 31st, 2015. A total of 40 infants were enrolled in the study. The retinal examination time was determined in accordance with the American Academy of Pediatrics recommendations for retinopathy of prematurity screening and follow-up. Retinopathy of prematurity was classified according to the international classification of retinopathy of prematurity. Serum Insulin like growth factor 1 levels were measured serially in blood samples on the 1st, 3rd, 7th, 21st, and 28th day.

Results: Among the 40 infants, 11 (27.5%) constituted the retinopathy of prematurity group and 29 comprised the non-retinopathy of prematurity group. In the retinopathy of prematurity group, the mean gestational age and birth weight was significantly lower. The demographic features of the study cohort were similar. The duration of mechanical ventilation was significantly greater in the retinopathy of prematurity group compared with the non-retinopathy of prematurity group ($p=0.036$). In terms of neonatal morbidities such as respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, and necrotizing enterocolitis, no differences were detected between the groups. The mean serum insulin-like growth factor-1 levels in retinopathy of prematurity group were significantly lower than those in the non-retinopathy of prematurity group at each time point (1st, 3rd, 7th, 21st, and 28th day of postnatal life) ($p=0.001$).

Conclusions: This study demonstrated the low serum insulin-like growth factor-1 levels was associated with retinopathy of prematurity development. (Turk Pediatri Ars 2017; 52: 10-4)

Keywords: Insulin-like growth factor 1, prematurity, retinopathy of prematurity

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Bayram Ali Dorum E-posta / E-mail: bayramalidorum@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 30.04.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 15.12.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.4348

Giriş

Yenidoğan bakımındaki teknolojik ve bilimsel gelişmeler sonucu, çok düşük ve aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yaşam oranları artmıştır. Ancak bu bebeklerde artmış sağ kalım, başta bronkopulmoner displazi (BPD) ve prematüre retinopatisi (ROP) olmak üzere ciddi sorunların sıklığını da artırmıştır.

Prematüre retinopatisi prematüre bebeklerde görülen, retinanın gelişmekte olan damarsal yapılanmasında patolojik gelişim ile seyreden bir hastalıktır. Şiddetli görme bozukluğu ya da körlük ile sonuçlanabilmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı körlüğün en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş ve oksijen tedavisi ROP gelişimi ile ilişkili başlıca risk etmenleridir (2).

Prematüre retinopatisinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Retinal kan damarları gestasyonun dördüncü ayında gelişmeye başlamakta ve prematüre bebeklerde gestasyonel yaş ile ilişkili olarak periferik avasküler bir alan bulunmaktadır (3, 4). Doğumla birlikte normal in utero vasküler büyüme durmakta (faz 1 ROP) ve bu vaskülarize olmayan retinal alan, bebeğin olgunlaşması ile birlikte metabolik olarak aktif ve hipoksik bir hal almaktadır (5).

Prematüre retinopatisinin ikinci fazı ise hipoksi tarafından indüklenen retinal revaskülarizasyon fazıdır ve 32-34. haftalarda ortaya çıkmaktadır. Bu faz diğer proliferatif retinopatilere benzerdir (3). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hipoksi tarafından indüklenen bir sitokin ve vasküler endotelial hücre mitojenidir (3, 6). Normal vasküler gelişim için VEGF'nin olması gerekmektedir (2, 4). Yüksek oksijen desteği, hayvan modellerinde VEGF'nin üretimi baskılamakta ve ROP ilk fazında vasküler büyümeyi etkilemektedir (7).

Fetal büyümenin önemli düzenleyicilerinden olan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) vaskülarizasyonu doğrudan etkileyerek ve VEGF'nin aktivasyonunu da kontrol ederek retinal vaskülarizasyonda önemli bir role sahiptir (8). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 anjiyogenezisi artırmada VEGF ile sinerjistik olarak etki etmektedir. Retinal endotelial hücrelerde, en yüksek VEGF aktivasyonu için yüksek IGF-1 düzeylerine gereksinim duyulur ve bunlar endotelial hücre proliferasyonu için de gereklidir (9). Fare deneylerinde postna-

tal erken dönemde IGF-1 eksikliğinde, VEGF düzeyleri normal olsa bile vaskülarizasyonun belirgin olarak geri kaldığı gösterilerek normal retinal gelişimdeki IGF-1'in anahtar rolü ortaya konmuştur (8).

Bu çalışmada ROP riski olan prematüre bebeklerde farklı günlerde bakılan serum IGF-1 düzeyleri ile ROP arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 28.01.2014 tarihinde, 2014-2/24 nolu karar ile onam alındı. Ailelerden çalışma için yazılı onam alındı. Bu ileriye dönük çalışmaya, 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında üniversitemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'ne yatırılan gestasyonel yaşı ≤ 32 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1 500 g olan prematüre bebekler alındı. Major morfolojik anormallikleri olan bebekler çalışma dışında bırakıldı. Tüm bebeklere yattıkları süre boyunca, hedef oksijen doygunlukları %90-95 arasında olacak şekilde, gerekli olduğu zamanlarda oksijen tedavisi uygulandı. Enteral beslenme miktarları 100 mL/kg/gün'e ulaşana kadar bebeklere total parenteral beslenme (TPB) verildi. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ölçümü için 1, 3, 7, 21 ve 28. günlerde venöz kan örnekleri rutin hematolojik ve biyokimyasal çalışmalar için alınan kanlarla birlikte alındı. Kanlar bekletilmeden 3 000 rpm'de beş dakika sentrifüj edildi. Serum kısmı ependorf tüplerine aktarılarak -20°C'de saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra ticari kantitatif sandviç "enzyme immuno sorbent assay" (ELISA) kitleri (SUNRED, Shanghai) kullanılarak; üretici firma tarafından önerilen protokole uygun olarak ölçüldü.

Retina incelemeleri Amerikan Pediatri Akademisi'nin ROP tarama ve izlem ölçütleri dikkate alınarak yapıldı (10). Muayeneler gebelik haftası <27 hafta olan bebeklerde postmenstrüel 31. haftadan, 27 hafta ve daha büyük gebelik haftasına sahip bebeklerde postnatal dördüncü haftadan itibaren, haftalık ya da iki haftada bir olacak şekilde, pupiller genişletildikten sonra, çalışma hakkında fikir sahibi olmayan, aynı çocuk göz doktoru tarafından indirekt oftalmoskop ile yapıldı. Prematüre retinopatisi evrelemesi Uluslararası ROP sınıflamasına göre yapıldı (11). Bronkopulmoner displazi tanı ve sınıflaması yeni BPD ölçütlerine göre yapıldı (12). İntraventriküler kanama (İVK) açısından bebekler kraniyal ultrasonografi ile değerlendirildi ve Papile sınıflamasına göre gruplandırıldı (13). Nekrotizan enterokolit (NEK) tanı ve sınıflaması değiştirilmiş Bell ölçütlerine göre yapıldı (14).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	ROP var (n=11)	ROP yok (n=29)	*p
Annenin özellikler			
Sezeryan doğum, n (%)	9 (81,8)	26 (89,7)	>0,05
Preeklampsi, n (%)	3 (27,3)	9 (31)	>0,05
Koryoamniyonit, n (%)	2 (18,2)	1 (3,4)	>0,05
Erken membran rüptürü, n (%)	3 (27,3)	6 (20,7)	>0,05
Antenatal steroid, n (%)	8 (72)	27 (93)	>0,05
Yenidoğanın özellikler			
Gestasyonel yaş, ort±ss	28,27±2,2	29,48±2,2	>0,05
Doğum ağırlığı (g), ort±ss	1 178±34	1 286±30	>0,05
Erkek cinsiyet, n (%)	4 (36,4)	15 (51,7)	>0,05
Apgar skor ^{1.dak} , ort±ss	4,3±0,9	4,6±2,2	>0,05
Apgar skor ^{5.dak} , ort±ss	5,0±2,5	6,8±2,7	>0,05

*Mann-Whitney U Test

ROP: prematüre retinopatisi

Tablo 2. Hastaların diğer sorunlarının karşılaştırılması

	ROP var (n=11)	ROP yok (n=29)	*p
Toplam O ₂ günü, ort (en düşük-en yüksek)	56,36 (14-208)	32 (2-178)	>0,05
Mekanik ventilatör günü, ort (en düşük-en yüksek)	30,90 (1-115)	11,27 (0-92)	0,036
Noninvasiv ventilasyon günü, ort (en düşük-en yüksek)	20,81 (1-93)	12,75 (1-70)	>0,05
Respiratuvar distres sendromu, n (%)	8 (72)	17 (58)	>0,05
Bronkopulmoner displazi, n (%)	6 (54,5)	8 (27,6)	>0,05
Nekrotizan enterokolit, n (%)	2 (18)	4 (13)	>0,05
Patent duktus arteriyozus, n (%)	3 (27)	11 (37)	>0,05
İntraventriküler kanama, n (%)	5 (45)	10 (34)	>0,05

*Mann-Whitney U Test

ROP: prematüre retinopatisi; ort: ortalama; ss: standart sapma

Tablo 3. Hastaların prematüre retinopatisi durumlarına göre serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılması

IGF-1 (ng/mL) düzeyi	ROP		*p
	Var (n=11)	Yok (n=29)	
1. gün, ort±ss	10,61±0,91	24,85±10,37	0,001 ^b
3. gün, ort±ss	8,44±2,46	25,72±10,91	0,001 ^b
7. gün, ort±ss	10,63±2,56	26,44±10,06	0,001 ^b
21. gün, ort±ss	11,42±1,3	24,04±9,85	0,001 ^b
28. gün, ort±ss	12,83±3,3	29,33±12,86	0,001 ^b

*Mann-Whitney U Test, ^bp<0,01

IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1; ort: ortalama; ss: standart sapma; ROP: prematüre retinopatisi

İstatistiksel çözümlenme

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences Version 22,00 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) ile gerçekleştirildi. Değişkenler ile istatistiksel farklılıklar arasındaki ilişkiler Mann-Whitney testi kullanılarak gerçekleştirildi. P<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 40 bebeğin ortalama doğum haftası 29,41±2,23 hafta ve doğum ağırlığı 1 256±311 g olarak saptandı. Bebeklerin 21'i kız (%52,5) ve 19'u (%47,5) erkekti. Bebeklerin dokuzunda evre 1 (%22,5), birer hastada da evre 2 (%2,5) ve 3 (%2,5) olmak üzere toplam 11'inde (%27,5) ROP saptandı. Hastaların hiç birinde evre 4 ve 5 ROP ve tedavi gerektiren ROP saptanmadı. Anne ve yenidoğan özellikleri açısından ROP olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 1).

Yirmi beş (%62,5) bebek respiratuvar distres sendromu (RDS) tanısı aldı. Altı hastada (%15) NEK, 15 hastada (%37,5) İVK ve 14 hastada (%35) BPD gelişti. On dört (%35) hastada hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanarak tedavi verildi. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan olgular arasında bu sorunlar açısından farklılık bulunmadı. Ancak mekanik ventilasyon gereksinim süreleri ROP gelişen olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun saptandı (Tablo 2, p<0,05).

Serum IGF-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında ROP gelişen olguların 1, 3, 7, 21 ve 28. gün serum IGF-1 düzeylerinin, ROP gelişmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (Tablo 3, p<0,05).

Tartışma

Prematüre retinopatisi prematüre bebeklerde görülen önemli bir sorun olup çocukluk çağı körlüğünün en sık nedenidir. Ülkemizde yapılan ve 15,745 prematüre bebeğin incelendiği bir çalışmada ROP sıklığı %30, tedavi gerektiren ROP sıklığı ise %5 bulunmuştur. Otuz iki hafta ve altındaki bebeklerde ise bu oranlar %35,6 ve %6,5 olarak saptanmıştır (15). Biz de 32 hafta ve altındaki prematüre bebekleri incelediğimiz bu çalışmamızda ROP sıklığını %27,5 olarak saptadık ve hiç bir hastamızda tedavi gerektiren ROP saptamadık.

Yenidoğan yoğun bakım birimlerinden taburcu edilen prematüre bebeklerin yaşam kalitelerinin artması için

ROP'tan korunmaları, zamanında ve uygun taranmaları ve tedavi edilmeleri gereklidir. Aşırı düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel haftanın yanında hiperoksiye maruziyet bilinen başlıca risk etmenleri olup, ROP gelişimini erken dönemde anlamak için kullanılabilirler. Çetinkaya ve ark. (16) yaptıkları çalışmada ROP gelişen prematüre bebeklerde plazma sE-selektin düzeylerinin ROP gelişmeyenlere göre erken dönemde anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir.

Husain ve ark. (17) çalışmalarında tedavi gerektiren ROP hastalarında doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın yanında erken dönemde tartı alımının da anlamlı olarak daha az olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda siyah ırktan olmanın ROP için koruyucu olduğunu da göstermişlerdir (16).

Lundgren ve ark. (18) ise İsveç'te geliştirdikleri WINROP analiziyle 32 hafta altındaki bebeklerde gestasyonel yaş ve haftalık tartı alımlarını izleyerek %95,7 duyarlılık ile ciddi ROP olgularını saptamayı başarmışlardır.

Binenbaum ve ark. (19) doğum ağırlığı, gestasyonel hafta ve günlük tartı alımını kullanarak geliştirdikleri CHOP ROP modelinde ciddi ROP olgularının tamamını tespit etmişler ve bebekleri buradaki risk durumlarına göre izleyip tekrarlayan muayene sıklığını %49 azaltmışlardır.

Tartı alımının ROP gelişimi ile ilişkisi farklı şekillerde açıklanmaktadır. Prematüre bebeklerin doğum sonrası tartı alımları hastalık ciddiyeti, beslenme intoleransı, septik olay sıklığı, uzamış mekanik solunum desteği gibi birçok etmenden etkilenmektedir. Bu durumlar altında yetersiz protein ve enerji alımı normal retinal damarlanmasını engellemektedir (17). Ayrıca yetersiz beslenen bebeklerin serum IGF-1 düzeyleri de düşük olmakta ve bu durum VEGF sinyalizasyonunu da bozarak ROP gelişimi açısından riski artırmaktadır (8).

Hellstrom ve ark. (8) yaptıkları çalışmada haftalık IGF-1 düzeylerine bakmışlar ve IGF-1 düşüklüğünün ROP gelişimi ile ilgili olduğunu göstermişlerdir.

Pérez ve ark. (20) da düşük IGF-1 düzeylerinin ROP gelişimi açısından doğum haftasından bağımsız olarak bir risk etmeni olduğunu ve artan IGF-1 düzeylerinin de ROP'un gerilemesi ile ilgili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak, ROP olmayan grup ile karşılaştırıldığında, ROP gelişen bebek-

lerdeki ortalama serum IGF-1 düzeyleri 1, 3, 7, 21 ve 28. gün bakılan değerlerin tümünde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Fetal hayatın aksine, izlem yapılan dört hafta boyunca da IGF-1 düzeylerinde belirgin bir artış gözlenmemiştir. Bu sonuç düşük IGF-1 düzeylerinin ROP gelişiminde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.

Özellikle ROP gelişiminin ilk fazında büyüme etmenlerinin eksikliğine bağlı etkiler gözlemlendiğinden bu dönemde IGF-1 verilmesinin ikinci faza ilerlemeyi baskılayacağı düşünülmektedir (3).

Sonuç olarak, bu çalışmada serum IGF-1 düzeylerindeki düşüklüğün ROP gelişimi ile ilişkili bir etmen olabileceği gösterilmiştir. Her ne kadar olgu sayımız az da olsa, serum IGF-1 düzeyi düşük olan prematüre bebekler ROP gelişimi açısından artmış riske sahip görünmektedirler. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 düşüklüğünün ROP patogenezindeki rolünün tam olarak aydınlatılması ve IGF-1 desteğinin ROP'un önlenmesi açısından etkilerinin araştırılması konusunda daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (28.01.2014, 2014-2/24).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.K.; Tasarım - H.Ö.; Denetleme - N.K.; Kaynaklar - C.Y., B.A.D.; Malzemeler - C.Y., B.A.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.Ö., M.Y., A.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - N.K., H.Ö.; Literatür Taraması - B.A.D., C.Y.; Yazıyı Yazan - B.A.D.; Eleştirel İnceleme - H.Ö., N.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma UÜTF Bilimsel Araştırma Projesi tarafından (KUAP(T)-2013-73) kabul edilip, desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from Uludağ University Ethics Committee.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients' parents, who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.K.; Design - H.Ö.; Supervision - N.K.; Funding - C.Y., B.A.D.; Materials - C.Y., B.A.D.;

Data Collection and/or Processing - H.Ö., M.Y., A.Ö.; Analysis and/or Interpretation - N.K., H.Ö.; Literature Review - B.A.D., C.Y.; Writing - B.A.D.; Critical Review - H.Ö., N.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This study accepted and supported by UÜTF Scientific Research Project (KUAP(T)-2013-73).

Kaynaklar

- Li ML, Hsu SM, Chang YS, et al. Retinopathy of prematurity in southern Taiwan: a 10-year tertiary medical center study. *J Formos Med Assoc* 2013; 112: 445-53. [\[CrossRef\]](#)
- Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: An update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 2-20. [\[CrossRef\]](#)
- Smith LEH. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005; 88: 237-44. [\[CrossRef\]](#)
- Chen J, Smith LEH. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10: 133-40. [\[CrossRef\]](#)
- Sen P, Rao C, Bansal N, Mahavir SB. Retinopathy of prematurity : An update on screening and management. *Paediatr Child Health* 2016; 21: 101-4.
- Stahl A, Hellstrom A, Smith LEH. Insulin-like growth factor-1 and anti-vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity: Has the time come? *Neonatology* 2014; 106: 254-60. [\[CrossRef\]](#)
- Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H. Prematüre retinopatisi ile serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyleri arasındaki ilişki. *Güncel Pediatri* 2008; 2: 47-52.
- Hellstrom A, Engstrom E, Hard A-L, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 1016-20. [\[CrossRef\]](#)
- Reddy MA, Patel HI, Karim SM, et al. Reduced utility of serum IGF-1 levels in predicting retinopathy of prematurity reflects maternal ethnicity. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 501-4. [\[CrossRef\]](#)
- Academy A, Ophthalmology P. Screening examination of premature infants for reftinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013; 131: 189-95. [\[CrossRef\]](#)
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991-9. [\[CrossRef\]](#)
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9. [\[CrossRef\]](#)
- Burstein J, Papile LA, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: A prospective study with CT. *Am J Roentgenol* 1979; 132: 631-5. [\[CrossRef\]](#)
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7. [\[CrossRef\]](#)
- Bas AY, Koc E, Dilmen U. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *Can J Ophthalmol* 2012; 47: 296-300. [\[CrossRef\]](#)
- Çetinkaya M, Erener-Ercan T, Cansev M, et al. The utility of serial plasma sE-selectin measurements in the prediction of retinopathy of prematurity in premature infants. *Early Hum Dev* 2014; 90: 517-21. [\[CrossRef\]](#)
- Husain SM, Sinha AK, Bunce C, et al. Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity. *J Paediatr* 2013; 163: 67-72. [\[CrossRef\]](#)
- Lundgren P, Stoltz Sjöström E, Domellöf M, et al. WIN-ROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants. *PLOS One* 2013; 8: 1-6. [\[CrossRef\]](#)
- Binenbaum G, Ying G-S, Quinn GE, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1560-5. [\[CrossRef\]](#)
- Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo J, Couce-Pico M, Blanco-Teijeiro M, Fraga-Bermúdez J. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2010; 99: 519-25. [\[CrossRef\]](#)