

Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity

Karkhaneh R, MD; Riazi Esfahani M, MD; Ghojehzadeh L, MD; Kadivar M, MD; Nayeri F, MD; Chams H, MD; Nili Ahmadabadi M, MD

Purpose: To determine the incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and to evaluate the possible neonatal risk factors for ROP among premature infants referred to Farabi Eye Hospital during 2000-2002.

Methods: Newborn infants with gestational age (GA) ≤ 37 wk or birth weight (BW) ≤ 2500 g were included. The first eye examination was performed 4-9 weeks after birth. Data on possible risk factors include low birth weight, low gestational age, sepsis, supplemental oxygen therapy, blood transfusion, phototherapy, multiple pregnancy, and respiratory distress syndrome (RDS) were compared between the two groups of newborns with and without ROP. Univariate and multivariate analysis was performed.

Results: One hundred eighty five neonates were included in this study (110 male, 75 female). Mean GA \pm SD was 31.64 ± 2.67 wk and mean BW \pm SD was 1620.68 ± 467.6 g. The incidence of ROP was 12.4% (95%CI: 7.6%-17.2%) including 8.6% in threshold and 3.8% in prethreshold stages. ROP was present in 18.6% of neonates with GA < 32 wk and 29% of neonates with GA < 28 weeks. All ROP cases had GA ≤ 33 wk. Mean GA \pm SD was 29.39 ± 2.16 wk in the ROP group and 31.96 ± 2.58 wk in the non-ROP group. ($P < 0.001$) Mean BW \pm SD was 1283.48 ± 342.84 g in the ROP group and 1668.55 ± 464.04 g in the non-ROP group. ($P < 0.001$) ROP was present in 20.5% of neonates with BW ≤ 1500 g. All ROP cases had BW ≤ 2000 g. There was a significant association between blood transfusion and incidence of ROP (odds ratio= 3.75, $P = 0.004$), RDS (OR= 3.14, $P = 0.041$), and phototherapy (OR= 2.86, $P = 0.044$) based on univariate analysis. There was no significant association between oxygen therapy and incidence of ROP. Based on multivariate logistic regression analysis, low GA was the only significant factor associated with high incidence of ROP.

Conclusion: We suggest GA ≤ 33 wk and BW < 2000 g as the best criteria for screening of high risk neonates for developing ROP. These criteria deserve further investigation.

Key words: retinopathy of prematurity (ROP), risk factor

- Bina J Ophthalmol 2005; 11 (1): 81-90.

فراوانی رتینوپاتی نوزادان نارس و عوامل خطر ساز آن در نوزادان نارس ارجاع شده به بیمارستان فارابی تهران

دکتر رضا کارخانه^۱، دکتر محمد ریاضی اصفهانی^۲، دکتر لیلا فوجهزاده^۳، دکتر هرمز شمس^۴، دکتر مهدی نیلی احمدآبادی^۵، دکتر محمدرضا منصوری^۶، دکتر ملیحه گدیور^۷ و دکتر فاطمه نیری^۸

چکیده

هدف: تعیین شیوع رتینوپاتی نوزادان نارس (ROP) و بررسی عوامل خطر ساز این بیماری در نوزادان نارس ارجاع شده به بیمارستان فارابی تهران طی سالهای ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۱.

روش پژوهش: همه نوزادان محصول دوره آبستنی ۳۷ هفته یا کمتر و وزن هنگام تولد ۲۵۰۰ گرم یا کمتر که طی مدت

مورد بررسی به بیمارستان فارابی ارجاع شدند؛ وارد مطالعه گشتند. اولین معاینه چشم‌پزشک بین هفته ۴ تا ۹ بعد از تولد انجام شد. اطلاعات بیماران شامل وزن هنگام تولد، سن آبستنی، سابقه دریافت خون، سابقه عفونت نوزادی، سابقه درمان با اکسیژن یا نوردرومانی، یک یا چندقلوبی بودن بارداری و سندرم دیسترس تنفسی، بررسی شدند و در نوزادان با یا بدون رتینوپاتی، مورد واکاوی (آنالیز) آماری قرار گرفتند. برای تعیین عوامل خطر ساز، از آزمون رگرشن لوجستیک تک‌متغیری (Logistic regression univariate analysis) استفاده شد.

یافته‌ها: در مدت مطالعه، ۱۸۵ نوزاد شامل ۱۱۰ نوزاد پسر (۵۹/۵ درصد) و ۷۵ نوزاد دختر (۴۰/۵ درصد) وارد مطالعه شدند. میانگین سن آبستنی هنگام تولد $31/64 \pm 2/67$ هفته و میانگین وزن هنگام تولد $1620/7 \pm 467/6$ گرم بود. شیوع ROP در نوزادان مورد مطالعه ۱۲/۴ درصد (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۷/۶ تا ۱۷/۳ درصد) بود. شدت رتینوپاتی در ۸/۶ درصد موارد ROP، در مرحله آستانه‌ای (threshold) و در ۳/۸ درصد موارد در مرحله پیش‌آستانه‌ای (prethreshold) بود. میانگین سن آبستنی هنگام تولد در نوزادان دچار رتینوپاتی $29/39 \pm 1/2$ هفته و در نوزادان بدون رتینوپاتی $31/96 \pm 2/58$ هفته بود ($P < 0/001$). رتینوپاتی در ۱۸/۶ درصد از نوزادان با سن آبستنی کم‌تر از ۳۲ هفته و ۲۹ درصد از نوزادان با سن آبستنی کم‌تر از ۲۸ هفته وجود داشت. سن آبستنی در همه نوزادان دارای رتینوپاتی، ۳۳ هفته یا کم‌تر بود. متوسط وزن هنگام تولد در گروه دارای رتینوپاتی $1282/48 \pm 342/84$ گرم و در گروه بدون رتینوپاتی $1668/55 \pm 464/04$ گرم بود ($P < 0/001$). رتینوپاتی در ۲۰/۵ درصد از نوزادان با وزن تولد ۱۵۰۰ گرم یا کم‌تر و در ۲۶/۲ درصد از نوزادان با وزن تولد ۱۲۵۰ گرم یا کم‌تر مشاهده شد. همه نوزادان دارای رتینوپاتی، وزن کم‌تر از ۲۰۰۰ گرم داشتند. در واکاوی تک‌متغیری، یک همراهی بین بروز رتینوپاتی و دریافت خون ($OR = 3/75$ و $P = 0/004$)، سندرم دیسترس تنفسی ($OR = 3/75$ و $P = 0/004$) و نوردرومانی ($OR = 3/75$ و $P = 0/004$) وجود داشت. ارتباط معنی‌داری بین دریافت اکسیژن و بروز رتینوپاتی مشاهده نگردید. در واکاوی رگرشن لوجستیک براساس تمام عوامل مرتبط با این بیماری، سن پایین آبستنی، تنها عاملی بود که به طور معنی‌داری با رتینوپاتی همراه بود.

نتیجه‌گیری: شیوع ROP در نوزادان نارس کشور ما، به نسبت بالاست و به نظر می‌رسد که با دریافت خون، دیسترس تنفسی دوره نوزادی و نوردرومانی همراهی داشته باشد. پیشنهاد می‌شود که در کشور ما سن آبستنی ۳۳ هفته یا کم‌تر و وزن هنگام تولد ۲۰۰۰ گرم یا کم‌تر، به عنوان معیارهای غربالگری ROP در نظر گرفته شوند.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ دوره ۱۱، شماره ۱: ۸۱-۹۰.

• پاسخ‌گو: دکتر رضا کارخانه (e-mail: karkhaneh@yahoo.com)

۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- پزشک عمومی

۴- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- استادیار- متخصص کودکان- دانشگاه علوم پزشکی تهران

تهران- میدان قزوین- بیمارستان فارابی- مرکز تحقیقات چشم

تاریخ دریافت مقاله: ۳ اسفند ۱۳۸۳

تاریخ تایید مقاله: ۹ تیر ۱۳۸۴

مقدمه

می‌شوند. این بیماری، یک رتینوپاتی وازوپرولیفراتیو است که ناشی از اختلال در روند طبیعی تکامل عروق شبکیه می‌باشد^۱. به‌رغم پیش‌رفت‌هایی که در شناخت و درمان این بیماری صورت گرفته است؛ ROP همچنان یک علت مهم

رتینوپاتی نوزادان نارس (ROP)، یک بیماری بالقوه نابیناکننده است و سالانه تعداد زیادی از کودکان در اثر این بیماری دچار کاهش قدرت بینایی و حتا دچار نابینایی

دکتر رضا کارخانه- رتینوپاتی نوزادان نارس و عوامل خطر ساز آن

افزین ۱ درصد، با افتالموسکوپ غیرمستقیم و با استفاده از لنز کروی (اسفر) +۳۰ و +۲۰ دیوپتر تحت معاینه کامل شبکه قرار گرفتند.

زمان معاینه بعدی، براساس یافته‌های معاینه چشمی در جلسه اول تعیین شد. اگر عروق شبکه در ناحیه II (zone II) قرار داشتند و هیچ شواهدی از ROP وجود نداشت؛ معاینه‌های بعدی هر ۲-۴ هفته یک بار صورت می‌گرفتند. اگر عروق شبکه در ناحیه I قرار داشتند و هیچ شواهدی از ROP وجود نداشت؛ معاینه‌های بعدی هر ۱-۲ هفته یک بار صورت می‌گرفتند. اگر هرگونه شواهدی از ROP در ناحیه II وجود داشت؛ معاینه‌های بعدی هر ۲-۱ هفته یک بار انجام می‌شدند. اگر در معاینه شواهدی بر وجود ROP آستانه‌ای (threshold) یافت می‌شد؛ درمان در عرض ۷۲ ساعت صورت می‌پذیرفت.^{۲۳} معاینات تا زمانی ادامه می‌یافتند که عروق شبکه کامل شوند و به محیط شبکه برسند و یا مجموع سن آبهستی و سن نوزادی، به ۴۵ هفته برسد.^{۲۲}

اطلاعات مربوط به سن آبهستی، وزن زمان تولد، سابقه دریافت خون، سابقه اکسیژن‌درمانی، سابقه سپسیس، سابقه نوردرمانی و سابقه RDS، از خلاصه پرونده بیمار که در NICU توسط دستیارها و اساتید ثبت شده بودند. از آزمون t و آزمون مربع کای به صورت تک‌متغیری و از آزمون رگرشن لجستیک به صورت چندمتغیری در مورد متغیرهای مورد بررسی استفاده شد.

یافته‌ها

پژوهش بر روی ۱۸۵ نوزاد شامل ۱۱۰ نوزاد پسر (۵۹٫۵ درصد) و ۷۵ نوزاد دختر (۴۰٫۵ درصد) انجام شد. سن آبهستی نوزادان به طور میانگین $31,64 \pm 2,66$ هفته (۲۵ تا ۳۶ هفته) و وزن هنگام تولد آن‌ها به طور میانگین $1620,68 \pm 467,60$ گرم (۶۵۰ تا ۳۲۲۰ گرم) بود. تعداد ۲۳ نوزاد (۱۲٫۴ درصد) شامل ۱۳ نوزاد پسر (۵۶٫۵ درصد) و ۱۰ نوزاد دختر (۴۳٫۵ درصد) مبتلا به ROP بودند. فاصله اطمینان ۹۵ درصدی شیوع ۱۲٫۴ درصد ROP، بین ۷٫۶ تا ۱۷٫۲ درصد برآورد گردید. شیوع ROP پیش‌آستانه‌ای (prethreshold)، ۳٫۸ درصد و ROP آستانه‌ای (threshold)، ۸٫۶ درصد بود.

نابینایی در سراسر دنیا به شمار می‌رود.^۲

Palmer و همکاران^۴ میزان بروز درجات مختلف ROP را در نوزادان با وزن تولد کم‌تر از ۱۲۵۱ گرم، ۶۵٫۸ درصد گزارش کردند. به تازگی چندین مطالعه، میزان بروز این بیماری را در میان کودکان با وزن تولد پایین، از ۱۰ تا ۴۶ درصد ذکر کرده‌اند^{۵-۱۲}. در کشور ما (مطالعه بیمارستان فارابی) میزان بروز ROP در نوزادان با سن آبهستی کم‌تر از ۳۲ هفته، ۶ درصد گزارش شده است.^{۱۳} عوامل موثر احتمالی در پیدایش این بیماری عبارتند از سن آبهستی پایین در هنگام تولد^{۱۳و۱۴}، وزن پایین هنگام تولد^{۱۷-۱۵و۱۶}، دریافت اکسیژن^{۱۸-۲۰}، دریافت خون^{۱۶و۲۱}، نوردرمانی و سابقه بیماری زمینه‌ای مثل سندرم زجر تنفسی (RDS).^۱

هرچه این بیماری زودتر شناخته و درمان شود؛ نتیجه درمان بهتر و عوارض بیماری کم‌تر خواهند بود.^{۲۲} تشخیص دیر هنگام بیماری، به کاهش دید و از دست رفتن بینایی در یک یا هر دو چشم منجر می‌شود.^۲ بنابراین با توجه به قابلیت ایجاد نابینایی توسط این بیماری، بر آن شدیم که با تعیین شیوع این بیماری و بررسی عوامل خطر ساز احتمالی آن در بین نوزادان نارس کشور خودمان، اهمیت بیماری را بیش از پیش در ذهن متخصصان کودکان و دیگر دست‌اندرکاران امور نوزادان مطرح سازیم تا در ارجاع این نوزادان برای معاینه چشم‌پزشکی، دقت لازم را مبذول دارند. از سوی دیگر، تعیین عوامل خطر ساز در بروز این بیماری و تعیین معیارهای مناسب غربالگری برای نوزادانی که احتمال ابتلا به این بیماری را دارند؛ کمک‌کننده است و از حجم معاینات و هزینه‌های درمان این بیماران می‌کاهد.

روش پژوهش

تحقیق به روش توصیفی- مقطعی انجام شد. طی هماهنگی با زایشگاه‌ها و بخش‌های مراقبت‌های ویژه نوزادان (NICU) در بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران، همه نوزادان نارس با سن آبهستی ۳۷ هفته یا کم‌تر و یا وزن زمان تولد ۲۵۰۰ گرم یا کم‌تر، در سن ۴ تا ۹ هفته بعد از تولد به بیمارستان فارابی ارجاع شدند. همه نوزادان، بعد از گشاد کردن مردمک با قطره تروپیکامید ۰٫۵ درصد و فنیل

جدول ۲- توزیع فراوانی نوزادان براساس وزن هنگام تولد به تفکیک گروه‌ها

وزن (گرم)	گروه‌ها		تعداد (درصد)	جمع
	ROP	غیرROP		
۵۰۰-۹۹۹	۵ (۳۵٫۷)	۹ (۶۴٫۳)	۱۴ (۱۰۰)	
۱۰۰۰-۱۴۹۹	۱۱ (۱۶٫۷)	۵۵ (۸۳٫۳)	۶۶ (۱۰۰)	
۱۵۰۰-۱۹۹۹	۷ (۱۰٫۵)	۶۰ (۸۹٫۵)	۶۷ (۱۰۰)	
≥۲۰۰۰	۰	۳۸ (۱۰۰)	۳۸ (۱۰۰)	
جمع	۲۳ (۱۲٫۴)	۱۶۲ (۸۷٫۶)	۱۸۵ (۱۰۰)	

ROP: retinopathy of prematuring

اطلاعات ۱۶۶ نوزاد (۲۱ نوزاد مبتلا به ROP و ۱۴۵ نوزاد سالم) از نظر دریافت خون کامل بود که از این میان، در مجموع ۵۰ نوزاد (۳۰٫۱ درصد) خون دریافت کرده بودند که شامل ۱۲ نفر در گروه ROP (۷٫۲ درصد) و ۳۸ نفر در گروه سالم (۲۲٫۹ درصد) بودند. البته درصد دریافت خون در گروه ROP (۵۷٫۱ درصد) بیش‌تر از گروه سالم (۲۶٫۲ درصد) بود (P=۰٫۰۰۴). نسبت شانس ابتلا به ROP در گروه دریافت‌کننده خون، ۳٫۷۵ برابر گروهی بود که خون دریافت نکرده بودند (P=۰٫۰۵).

اطلاعات ۱۶۱ نوزاد، شامل ۲۰ نوزاد مبتلا به ROP و ۱۴۱ نوزاد سالم، از نظر سابقه RDS کامل بود که از این میان، در مجموع ۹۵ نفر (۵۹ درصد) شامل ۱۶ نوزاد مبتلا به ROP (۹٫۹ درصد) و ۷۹ نوزاد سالم (۴۰٫۱ درصد)، سابقه RDS داشتند. سابقه RDS در گروه نوزادان مبتلا به ROP (۸ درصد) بیش‌تر از گروه نوزادان سالم (۵۶ درصد) بود (P=۰٫۰۴۱) و هم‌چنین نسبت شانس ابتلا به ROP در نوزادان دارای سابقه RDS نسبت به نوزادان سالم، ۳٫۱۴ بود (P=۰٫۰۵).

اطلاعات ۱۶۵ نوزاد شامل ۲۱ نوزاد مبتلا به ROP و ۱۴۴ نوزاد سالم از نظر سابقه نوردرومانی کامل بود که ۹۲ نوزاد (۵۵٫۸ درصد) شامل ۱۶ نوزاد مبتلا به ROP (۹٫۷ درصد) و ۷۶ نوزاد سالم (۴۶٫۱ درصد)، سابقه نوردرومانی داشتند. سابقه نوردرومانی در گروه نوزادان مبتلا به ROP (۷۶٫۲ درصد) بیش‌تر از گروه نوزادان سالم (۵۲٫۸ درصد) بود (P=۰٫۰۴۴) و هم‌چنین نسبت شانس ابتلا به ROP در نوزادان دارای سابقه

توزیع سنی نوزادان مبتلا به ROP و سالم در جدول (۱) آمده است و نشان می‌دهد که ۲۱ نفر (۹۱٫۳ درصد) از مبتلایان به ROP، سن آبستنی ۳۲ هفته یا کم‌تر داشتند که تنها ۱۸٫۶ درصد از نوزادان با سن آبستنی ۳۲ هفته یا کم‌تر را تشکیل می‌دادند. در حالی که ۲۹ درصد از نوزادان با سن آبستنی ۲۸ هفته یا کم‌تر، مبتلا به ROP بودند؛ هیچ نوزادی با سن آبستنی بیش از ۳۳ هفته مبتلا به ROP نبود. میانگین سن آبستنی در نوزادان مبتلا به ROP، ۲۹٫۳۹±۲٫۱۶ هفته و در نوزادان غیرمبتلا به ROP، ۳۱٫۹۶±۲٫۵۸ هفته بود (P<۰٫۰۰۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی نوزادان براساس سن آبستنی به تفکیک گروه‌ها

سن آبستنی (هفته)	گروه‌ها		تعداد (درصد)	جمع
	ROP	غیرROP		
۲۵-۲۸	۹ (۲۹)	۲۲ (۷۱)	۳۱ (۱۰۰)	
۲۹-۳۲	۱۲ (۱۴٫۶)	۷۰ (۸۵٫۴)	۸۲ (۱۰۰)	
۳۳-۳۶	۲ (۱۲٫۸)	۷۰ (۹۷٫۲)	۷۲ (۱۰۰)	
جمع	۲۳ (۱۲٫۴)	۱۶۲ (۸۷٫۶)	۱۸۵ (۱۰۰)	

ROP: retinopathy of prematuring

توزیع وزن نوزادان هنگام تولد مطابق جدول (۲) بود. تعداد ۱۶ نوزاد از ۸۰ نوزاد دارای وزن هنگام تولد کم‌تر از ۱۵۰۰ گرم (۲۰ درصد)، مبتلا به ROP بودند. در ۱۰۰ درصد مبتلایان به ROP، وزن هنگام تولد، کم‌تر از ۲۰۰۰ گرم بود و ۷۸٫۳ درصد مبتلایان به ROP، وزن موقع تولد ۱۵۰۰ گرم یا کم‌تر و ۴۹٫۸ درصد مبتلایان به ROP، وزن هنگام تولد ۱۲۵۰ گرم یا کم‌تر داشتند. میانگین وزنی نوزادان مبتلا به ROP، ۱۲۸۳٫۴۸±۳۴۲٫۸۴ گرم و نوزادان غیر مبتلا به ROP، ۱۶۶۸٫۵۵±۴۶۴٫۰۴ گرم بود (P<۰٫۰۰۱).

تعداد ۱۳۵ نوزاد (۷۳ درصد) حاصل زایمان تک‌قلوبی و ۵۰ نوزاد (۲۷ درصد) حاصل زایمان چندقلوبی بودند. میانگین تعداد قل‌ها در نوزادان مبتلا به ROP، ۱٫۶۱±۱٫۱ و در نوزادان سالم، ۱٫۳۳±۰٫۶۲ بود (P=۰٫۲۵۹). نسبت شانس ابتلا به ROP در چندقلوبی، ۱٫۹ برابر تک‌قلوبی بود (P=۰٫۰۵).

آستانه‌ای قرار داشتند. در این مطالعه، ۲۰٫۵ درصد از نوزادان با وزن ۱۵۰۰ گرم یا کم‌تر مبتلا به ROP بودند. همچنین ۱۸٫۶ درصد از نوزادان با سن آبستنی ۳۲ هفته یا کم‌تر و ۲۹ درصد از نوزادان با سن آبستنی ۲۸ هفته یا کم‌تر دچار رتینوپاتی بودند. این میزان وقوع ROP در مقایسه با تعدادی از مطالعات، پایین و در مقایسه با تعدادی دیگر، بالا می‌باشد^{۲۴-۲۹}.

جدول ۴- نتیجه واکاوی متغیرهای مختلف به وسیله رگرشن

متغیر	OR	حدود اطمینان ۹۵٪	میزان P
جنس	۱٫۶۲۸	۰٫۵۰۲-۵٫۲۸۲	۰٫۴۱۷
چندقلوبی	۲٫۱۷۳	۰٫۶۲۶-۷٫۵۴۷	۰٫۲۲۲
اکسیژن‌درمانی	۰٫۳۲۷	۰٫۰۵۶-۱٫۹۲۰	۰٫۲۱۶
دریافت خون	۳٫۴۵۳	۰٫۹۴۰-۱۲٫۶۸۲	۰٫۰۶۲
نوردرمانی	۲٫۲۷۳	۰٫۶۲۷-۸٫۲۴۰	۰٫۲۱۲
سابقه RDS	۳٫۴۷۱	۰٫۸۷۵-۱۳٫۷۶۷	۰٫۰۷۷
سابقه سپیس	۵٫۹۷۸	۰٫۵۹۲-۶۰٫۳۶	۰٫۱۳۰
$BW \leq 1500$ (گرم)	۱٫۷۳۲	۰٫۴۳۱-۶٫۹۵۸	۰٫۴۳۹
$GA \leq 32$ (هفته)	۵٫۶۶۳	۰٫۹۳۶-۳۴٫۲۵۲	۰٫۰۵۹

OR: odd's ratio, RDS: respiratory distress syndrome, BW: body weight, GA: gestational age

در اولین مطالعه ما در بیمارستان فارابی بر روی ۱۵۰ نوزاد ارجاع شده که نتایج آن در سال ۲۰۰۱ منتشر شد؛ میزان شیوع ROP در نوزادان با سن آبستنی ۳۲ هفته یا کم‌تر، ۶ درصد بود که نسبت به این مطالعه، کم‌تر بوده است. این امر می‌تواند به دلیل بالا رفتن قدرت تشخیص ما و نیز تجربه بیشتر در معاینه این کودکان باشد^{۱۳}.

در ارتباط با میزان بروز ROP، بیش‌ترین استناد به مطالعه چندمرکزی Cryo-ROP شده است که میزان ROP را در کودکان با وزن کم‌تر از ۱۲۵۱ گرم، ۶۵٫۸ درصد و در کودکان زیر ۱۰۰۰ گرم، ۸۱٫۶ درصد گزارش کرده است^{۲۲}.

در مطالعه Chiang و همکاران^۳ در امریکا که شیوع ROP را از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۰ در شهر نیویورک گزارش کردند؛ میزان شیوع ROP در مراحل مختلف در کودکانی که طول بستری بودن اولیه آن‌ها در بیمارستان، بیش از ۲۸ روز بود؛ در

نوردرمانی، ۲٫۸۶ برابر نوزادان سالم بود ($P=0.064$).

از ۱۸۵ نوزاد مورد بررسی، ۱۴۷ نوزاد (۷۹٫۵ درصد) شامل ۲۰ نوزاد مبتلا به ROP (۱۰٫۸ درصد) و ۱۲۷ نوزاد سالم (۶۸٫۷ درصد) سابقه اکسیژن‌درمانی داشتند. سابقه اکسیژن‌درمانی نیز در گروه مبتلا به ROP (۸۷ درصد) بیش‌تر از گروه سالم (۷۸٫۴ درصد) بود ($P=0.0342$). نسبت شانس ابتلا به ROP در گروه دارای سابقه اکسیژن‌درمانی، ۱٫۸۴ برابر گروه مقابل بود ($P=0.0342$).

اطلاعات ۱۵۴ نوزاد شامل ۲۰ نوزاد مبتلا به ROP و ۱۳۴ نوزاد سالم، از نظر سابقه سپیس کامل بود که ۲۶ نوزاد (۱۶٫۹ درصد) شامل یک نوزاد مبتلا به ROP (۰٫۷ درصد) و ۲۵ نوزاد سالم (۱۶٫۲ درصد) سابقه ابتلا به سپیس نوزادی داشتند. سابقه سپیس نوزادی در گروه مبتلا به ROP، ۵ درصد و در گروه نوزادان سالم ۱۸٫۷ درصد بود ($P=0.0128$). نسبت شانس ابتلا به ROP در گروه دارای سابقه سپیس، ۰٫۲۳ برابر گروه سالم بود ولی این رابطه معنی‌دار نبود.

آزمون رگرشن لوجستیک با دو متغیر سن آبستنی و وزن هنگام تولد نشان داد که سن آبستنی ۳۲ هفته یا کم‌تر، رابطه معنی‌داری با بروز ROP داشته است (جدول ۳).

جدول ۳- نتیجه واکاوی دو متغیر سن آبستنی و وزن زمان

تولد به وسیله رگرشن لوجستیک تک‌متغیری

متغیر	OR	حدود اطمینان ۹۵٪	میزان P
$GA \leq 32$ (هفته)	۵٫۷۶	۱٫۲۰۶-۲۷٫۵۶۸	۰٫۰۲۸
$BW \leq 1500$ (گرم)	۱٫۹۵	۰٫۷۱۲-۵٫۳۶۸	۰٫۱۹۳

GA: gestational age, BW: birth weight, OR: odd's ratio

آزمون رگرشن لوجستیک تمامی متغیرهای مرتبط احتمالی در جدول (۴) ارایه شده است و نشان می‌دهد که تنها سن آبستنی ۳۲ هفته یا کم‌تر با بروز ROP رابطه معنی‌دار لب‌مرزی داشته است ($P=0.059$ و $OR=5.76$).

بحث

میزان شیوع ROP در نوزادان نارس ارجاع شده به بیمارستان فارابی تهران، ۱۲٫۴ درصد بود که از این میان ۳٫۸ درصد در مرحله پیش‌آستانه‌ای و ۸٫۶ درصد در مرحله

زنده ماندن نوزادان نارس تر را نیز در بعضی کشورها فراهم می‌آورد و در نتیجه، میزان بروز ROP، رقم بالاتری گزارش می‌شود. مساله مهم دیگر، نبودن برنامه غربالگری منظم و مدون در بعضی کشورهاست که موجب می‌شود تعدادی از نوزادان نارس، تحت معاینه چشم‌پزشکی قرار نگیرند. پایین بودن میزان وقوع ROP در مطالعه ما نسبت به بعضی مطالعات دیگر، شاید به این دلیل باشد که در کشور ما، تعدادی از نوزادان نارس قبل از این که معاینه چشم‌پزشکی شوند؛ از بین می‌روند. از سوی دیگر، به علت موجود نبودن برنامه غربالگری و آموزش عمومی مدون در کشور، جمعیت مورد مطالعه ما نماینده جمعیت کل کشور نیست. بنابراین به نظر می‌رسد که این میزان شیوع، رقم واقعی بروز ROP در کشور نباشد و انجام مطالعات بیش‌تر در این مورد ضروری است.

مطلبی که اکثر مطالعات در مورد آن اتفاق نظر دارند؛ تعیین‌کننده بودن سن آبهستی نوزاد و وزن هنگام تولد بر روی میزان بروز ROP می‌باشد. در مطالعه ما نیز سن آبهستی نوزاد و وزن هنگام تولد، با بروز ROP رابطه معنی‌داری داشتند؛ به طوری که هیچ نوزادی با سن آبهستی بیش‌تر از ۳۳ هفته و وزن هنگام تولد ۲۰۰۰ گرم و بالاتر، مبتلا به ROP نبودند. این یافته‌ها با سایر مطالعات نیز مطابقت دارند^{۳۱ و ۳۲}.

در مطالعات Repka^۳ در آمریکا، Methew^{۱۴} در بلژیک و Englett^{۳۱} و همکاران در آمریکا، گزارش شد که شیوع و شدت ROP با پایین بودن سن آبهستی نوزاد، رابطه مستقیمی دارد. در مطالعه O'Connor^{۱۵} و همکاران در انگلستان گزارش شد که میزان بروز ROP رابطه مستقیمی با وزن پایین هنگام تولد دارد. براساس مطالعات Volante^{۳۲} و همکاران در ایتالیا، Nair^{۳۳} و همکاران^{۱۶} در عمان و Lin^{۱۷} و همکاران در چین، میزان بروز ROP با سن پایین آبهستی نوزاد و وزن پایین هنگام تولد، رابطه مستقیمی دارد.

آکادمی متخصصان کودکان آمریکا و انجمن چشم‌پزشکی کودکان و استرالیسم آمریکا، برنامه غربالگری توسط چشم‌پزشک باتجربه را برای تمام نوزادان با وزن تولد کم‌تر از ۱۵۰۰ گرم یا سن آبهستی کم‌تر از ۲۸ هفته و هم‌چنین در موارد انتخابی، برای نوزادان با وزن تولد ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ گرم که به عقیده متخصص نوزادان دارای خطر بالای ابتلای به

نوزادان با وزن هنگام تولد کم‌تر از ۱۵۰۰ گرم، ۲۰/۳ درصد و در نوزادان با وزن تولد کم‌تر از ۱۲۰۰ گرم، ۲۷/۳ درصد گزارش گردید. بنابراین در مقایسه با مطالعه Cryo-ROP^{۲۲} به نظر می‌رسد که در آمریکا، میزان بروز ROP کاهش یافته است. میزان شیوع ROP در مطالعه Conrath^{۲۴} و همکاران بر روی نوزادان با وزن تولد ۱۵۰۰ گرم یا کم‌تر و سن آبهستی ۳۲ هفته یا کم‌تر در فرانسه، ۹/۴ درصد گزارش شد که شامل ۳۲ نفر (۶۸ درصد) در مرحله I، ۱۱ (۲۳/۵ درصد) نفر در مرحله II و ۴ نفر (۸/۵ درصد) در مرحله III بودند. در این مطالعه، یک مورد از ۴ مورد مرحله III، به رغم کرایوتراپی، به مرحله IV بیماری پیش‌رفت کرد. میزان بروز ROP در مطالعه Mathew^{۲۵} و همکاران بر روی نوزادان با وزن هنگام تولد ۱۲۰۰ گرم یا کم‌تر و سن آبهستی ۳۲ هفته یا کم‌تر در انگلستان، ۳۱/۲ درصد گزارش شد که شامل ۱۳/۲ درصد در مرحله I، ۱۱/۷ درصد در مرحله II و ۴/۸ درصد در مرحله III و ۱/۵ درصد در مرحله آستانه‌ای بود. در مطالعه Reynolds^{۲۶} در آمریکا بر روی نوزادان با وزن هنگام تولد کم‌تر از ۱۲۵۰ گرم، میزان وقوع ROP آستانه‌ای، ۵ درصد گزارش گردید.

طی مطالعه‌ای که توسط Subbani^{۲۷} در آمریکا بر روی نوزادان با وزن هنگام تولد کم‌تر از ۱۰۰۰ گرم صورت گرفت؛ ۳۰ درصد از نوزادان وارد مرحله پیش‌آستانه‌ای شدند و ۱۰/۴ درصد نوزادان به مرحله آستانه‌ای رسیدند. در تحقیقی که Andruscavage^{۲۸} و همکاران بر روی ۳۱۰ نوزاد با وزن هنگام تولد بین ۱۵۰۰ و ۲۵۰۰ انجام دادند؛ ۱۰ نوزاد به مرحله I و II و ۲ نوزاد به مرحله III مبتلا گشتند و ۲ نوزاد نیز وارد مرحله آستانه‌ای شدند. Al-Amro^{۲۹} و همکاران در مطالعه‌ای که در عربستان بر روی نوزادان با وزن هنگام تولد کم‌تر از ۱۵۰۰ گرم انجام دادند؛ میزان وقوع ROP را ۳۷/۴ درصد گزارش کردند. در آن تحقیق، ۴۱ درصد نوزادان با وزن کم‌تر از ۱۵۰۰ گرم و ۵۰/۷ درصد نوزادان با وزن کم‌تر از ۱۲۵۰ گرم، مبتلا به ROP بودند و ۹ درصد نوزادان وارد مرحله آستانه‌ای شده بودند.

ملاحظه می‌شود که میزان بروز ROP در کشورهای مختلف، متفاوت است که می‌تواند ناشی از تفاوت در تجهیزات و امکانات مراکز NICU در کشورهای مختلف باشد که امکان

بیماری می‌باشند؛ توصیه کرده است^{۳۳}.

وجود ROP آستانه‌ای در ۲ کودک با وزن هنگام تولد ۱۵۰۱ تا ۲۵۰۰ گرم، به وسیله Andruscavage و همکاران^{۲۸} گزارش شده است و گزارش‌های دیگری نیز در منابع در این مورد وجود دارند^{۳۵،۳۴،۸۱}.

در مطالعه Chiang و همکاران^۲، از ۶۹۷ نوزاد دارای وزن تولد ۲۰۰۰ تا ۲۴۹۹ گرم، ۱۶ مورد (۲/۳ درصد) دچار ROP شدند و از ۶۲۵ نوزاد با وزن تولد ۲۵۰۰ تا ۲۹۹۹ گرم، یک کودک (۰/۲ درصد) به ROP مبتلا شد. نتایج این مطالعات، نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه و نیز آرایه پیشنهادهایی برای بازنگری در برنامه‌های غربالگری ROP را مطرح می‌کنند.

در مطالعه ما ۷ نوزاد مبتلا به ROP، وزن بین ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ گرم داشتند و ۲ نوزاد مبتلا به ROP نیز سن آبستنی ۳۳ هفته داشتند و هیچ نوزاد مبتلا به ROP با وزن هنگام تولد ۲۰۰۰ گرم یا بالاتر و سن آبستنی بیش از ۳۳ هفته مشاهده نشد. با وجود تعداد کم بیماران در این مطالعه، معیارهای پیشنهادی ما برای غربالگری نوزادان از لحاظ ROP در کشور خودمان، عبارتند از وزن هنگام تولد ۲۰۰۰ گرم یا کم‌تر و سن آبستنی ۳۳ هفته یا کم‌تر. البته برای آرایه پیشنهاد قطعی‌تر، انجام مطالعات بیشتر توصیه می‌شود.

در مطالعه ما رابطه معنی‌داری بین دریافت اکسیژن و بروز ROP به دست نیامد. مطالعات دیگر اظهار نظرهای متفاوتی راجع به این مطلب نموده‌اند؛ از جمله مطالعه Weinberger و همکاران^{۳۶} در آمریکا، اکسیژن درمانی را به عنوان عامل نورگزایی شبکیه مطرح نمود. در مطالعات Kopylou و همکاران^{۳۷} در آلمان، Rudank و همکاران^{۳۸} در فنلاند، Kim^{۳۹} و همکاران در ژاپن و Lin و همکاران^{۱۷} در چین، رابطه مستقیمی بین دریافت اکسیژن به صورت طولانی و بروز ROP حاصل شد. در تحقیقی دیگر که توسط Rojas و همکاران^{۱۸} در کانادا صورت گرفت؛ گزارش شد که میزان تغییرات ساختمانی و عملکردی شبکیه (بروز ROP) در اثر اکسیژن درمانی، نه تنها به دریافت اکسیژن با درصد بالا (به علت اثر رادیکال‌های آزاد) بستگی دارد؛ بلکه با میزان تکامل شبکیه نیز رابطه دارد.

در مطالعه‌ای بر روی ۵۸۹ نوزاد، با سنجش گازهای خون سرخرگی، سعی شد که غلظت اکسیژن خون سرخرگی از یک

حد خاص بالاتر نرود؛ با این حال، دیده شد که غلظت بالای اکسیژن در ایجاد ROP نقش چندانی ندارد و طول مدت اکسیژن درمانی، تعیین کننده است^{۲۳}.

Lucey و Dongmon^{۴۰} گزارش کردند که اگرچه اکسیژن درمانی در ایجاد ROP نقش دارد ولی بر نقش اکسیژن در ایجاد ROP، بیش از اندازه تاکید شده است و عوامل دیگری مثل وزن پایین، در ایجاد ROP مهم‌ترند. طبق یک مطالعه بر روی حیوانات، گزارش گردید که شبکیه‌هایی که به صورت کامل رگ‌دار (وسکولاریزه) نشده‌اند؛ در برابر اکسیژن حساسند و هرچه شبکیه نارس‌تر باشد، احتمال پاسخ پاتولوژیک به اکسیژن بیش‌تر است^{۲۳}.

ملاحظه می‌شود که تعدادی از مطالعات، زمان بالای دریافت اکسیژن و تعدادی درصد بالای اکسیژن دریافتی را در بروز ROP دخیل دانسته‌اند. مطالعات دیگری نیز وجود دارند که نوسان در درصد اکسیژن دریافتی را عامل بروز ROP می‌دانند. برای نمونه، در تحقیقی که توسط York و همکاران^{۱۹} در آمریکا صورت گرفت؛ نوسان و عدم تعادل غلظت اکسیژن خون را مسوول بروز ROP در نوزادان نارس ذکر نمودند. در مطالعه‌ای که توسط Mc Colm و همکاران^{۴۱} در انگلستان انجام شد؛ بیان گردید که نوسان غلظت اکسیژن خون، بیش‌تر از درصد بالای اکسیژن دریافتی، در بروز و شدت ROP نقش دارد. طی مطالعه‌ای که توسط Chow و همکاران^{۲۰} در آمریکا انجام شد؛ بیان گردید که با کنترل دقیق غلظت اکسیژن و جلوگیری از به وجود آمدن هایپوکسی و هایپرکسی، شیوع ROP مرحله ۳ و ۴ در فاصله سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۲ از ۱۲/۵ درصد به ۲/۵ درصد کاهش یافته است.

در مطالعه ما، از آن‌جا که داده‌ها براساس اطلاعات ثبت‌شده در پرونده نوزادان بود و در اغلب پرونده‌ها تعداد روزهایی که نوزاد اکسیژن دریافت می‌کرد و درصد اکسیژن دریافتی، به صورت دقیق ذکر نشده بود؛ از اطلاعات موجود در پرونده‌ها، فقط دریافت یا عدم دریافت اکسیژن قابل بررسی بود که بر این اساس، رابطه‌ای بین دریافت اکسیژن و بروز ROP به دست نیامد.

از دیگر یافته‌های این تحقیق این بود که بین دریافت خون و بروز ROP رابطه معنی‌داری وجود دارد که با مطالعات دیگر

نیز مطابقت دارد^{۱۶،۲۱،۲۶ و ۳۲}.

اطلاعات جمع‌آوری شده، امکان دارد عوامل دیگری نیز در بروز ROP نقش داشته ولی در مطالعه ما نمود پیدا نکرده باشند.

پیشنهادات

براساس این مطالعه پیشنهاد می‌شود که همه نوزادان با سن آبستنی ۳۳ هفته یا کم‌تر و یا وزن هنگام تولد ۲۰۰۰ گرم یا کم‌تر، در فاصله بین ۹-۴ هفتگی (به طور ترجیحی، ۴ تا ۶ هفته بعد از تولد) تحت معاینه دقیق چشم‌پزشکی قرار گیرند. نظر به این که ROP، یک بیماری بالقوه نابیناکننده است و بروز به نسبت بالای بروز ROP در نوزادان نارس و محدودیت‌های این مطالعه، به نظر می‌رسد که تدوین یک برنامه غربالگری برای نوزادان نارس از نظر ROP، از ضرورت‌های جامعه ما باشد که می‌تواند به ارتقای سطح سلامت جامعه کمک نماید. از طرف دیگر، با توجه به کم بودن تعداد نمونه‌ها در این مطالعه، تا قبل از انجام مطالعات بیش‌تر در این زمینه، باید همه نوزادان با سن آبستنی ۳۷ هفته یا کم‌تر و وزن هنگام تولد ۲۵۰۰ گرم یا کم‌تر، در زمان مناسب، تحت معاینه چشم‌پزشکی قرار گیرند. از طرف دیگر، به نظر می‌رسد که بین وزن پایین هنگام تولد، سن پایین آبستنی نوزاد، سابقه نوردرمانی، سابقه سندرم زجر تنفسی و دریافت خون با بروز ROP رابطه‌ای وجود داشته باشد. در این مورد نیز انجام مطالعات مناسب‌تر با حجم نمونه بیش‌تر و برطرف نمودن برخی محدودیت‌های این مطالعه، توصیه می‌شود.

در مطالعه ما بین سابقه سپسیس، چندقلویی و جنسیت، با بروز ROP، براساس آزمون رگرشن لوجستیک، رابطه معنی‌داری وجود نداشت. در مطالعات دیگر بر سر این عوامل اختلاف نظر وجود دارد. اگرچه نتایج اکثر مطالعات با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد^{۱۷،۲۷،۳۸،۴۲ و ۴۳}.

در تحقیق ما، رابطه معنی‌داری بین سابقه RDS و سابقه نوردرمانی با بروز ROP وجود داشت. این دو امر، پدیده‌هایی هستند که با نارس بودن نوزاد مرتبط می‌باشند و هرچه نوزاد نارس‌تر باشد؛ احتمال عدم تکامل ریه‌ها و به دنبال آن RDS و بروز زردی و به دنبال آن نوردرمانی، بیش‌تر می‌باشد.

مشکلات و محدودیت‌های مطالعه

به‌رغم پیش‌رفت‌های فراوان در امر مراقبت از نوزادان نارس، به نظر می‌رسد که تعداد زیادی از نوزادان با وزن بسیار کم و سن پایین زمان تولد، در کشور ما از بین می‌روند که این مساله از دقت مطالعه ما می‌کاهد. به دلیل این که قسمتی از اطلاعات ما از طریق خلاصه پرونده نوزاد ارجاع شده، حاصل می‌شد و به دلیل دقیق نبودن اطلاعات خلاصه پرونده‌ها، مقدار زیادی از اطلاعات قابل دسترسی نبودند؛ به عنوان مثال، تعداد روزهایی که نوزاد اکسیژن دریافت کرده بود و درصد اکسیژن دریافتی، در تعداد زیادی از خلاصه پرونده‌ها به صورت دقیق ثبت نشده بود. به دلیل وجود محدودیت در

منابع

- 1- Nguyen QD, Tawansy K, Hirose T. Recent advances in retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol Clin* 2001;41:129-147.
- 2- Karkhaneh R, Riazi Esfahani M, Lashay AR, Chams H. A survey on visual impairment and blindness from retinopathy of prematurity. *Iranian Journal of Ophthalmology* 2003;15:101-105.
- 3- Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996-2000. *Ophthalmology* 2004;111:1317-1325.
- 4- Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phleps DI, Phillips CL, Schaffer BD. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-1640.
- 5- Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999;104:E26. Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/3/E26>. Access date: 10 Jan 2003.
- 6- Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Makinone H, Lavey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001;85:933-935.
- 7- Bullard SR, Donahue SP, Feman SS, Sinatra RB, Walsh WF. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J*

- AAPOS 1999;3:46-52.
- 8- Fledelius HC, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:359-361.
 - 9- Cats BP, Tan KE. Retinopathy of prematurity: review of a four-year period. *Br J Ophthalmol* 1985;69:500-503.
 - 10- Schalij-Delfos NE, Cats BP. Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:72-75.
 - 11- Shohat M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassir Y, Ben-Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159-163.
 - 12- Wright K, Anderson ME, Walker E, Lorch V. Should fewer premature infants be screened for retinopathy of prematurity in the management care era? *Pediatrics* 1998;102:31-34.
 - 13- Riazi Esfahani M, Karkhaneh R, Shokravi N. Assessment of retinopathy of prematurity among 150 premature neonates in Farabi Eye Hospital. *Acta Medica Iranica* 2001;39:35-38.
 - 14- Mathew R. Retinopathy of prematurity: any differences in risk factors between a high and low risk population. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:784-788.
 - 15- O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002;109:12-18.
 - 16- Nair PM, Ganesh A, Mitra S, Ganguly SS. Retinopathy of prematurity in VLBW and extremely LBW babies. *Indian J Pediatr* 2003;70:303-306.
 - 17- Lin HJ, Lin CC, Tsai SW, Lin HC, Su BH. Risk factors for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *J Chin Med Assoc* 2003;66:662-668.
 - 18- Rojas LM, Varma DK, Chemtob S. Graded contribution of retinal maturation to the development of oxygen induced retinopathy in rat. *J Perinatol* 2001;21:21-26.
 - 19- York JR. Arterial oxygen fluctuation and ROP in VLBW infants. *J Perinatol* 2004;24:82-87.
 - 20- 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. CSMC Oxygen Administration Study Group. *Pediatrics* 2003;111:339-345.
 - 21- Ikeda H, Kuriyama S. Risk factors for ROP requiring photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:68-71.
 - 22- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Groups. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1998;106:471-479.
 - 23- Palmer EA, Patz A, Phelps DL, Spencer R. Retinopathy of prematurity. In: Ryan SJ. *Retina*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2001: 1475-1499.
 - 24- Conrath JG, Hadjadj EJ, Forzano O, Denis D, Millet V, Lacroze V, et al. Screening for retinopathy of prematurity: results of a retrospective 3-year study of 502 infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004;41:31-34.
 - 25- Mathew MR, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies? *Eye* 2002;16:538-542.
 - 26- Reynolds JD. The management of retinopathy of prematurity. *Paediatr Drugs* 2001;3:263-272.
 - 27- Subbani M. Screening guidelines for ROP: the need for revision in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2001;107:656-659.
 - 28- Andruscavage L, Weisyold DJ. Screening guidelines for ROP. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1129-1130.
 - 29- Al-Amro SA, Al-Kharfi TM, Thabit AA, Al-Mofada SM. Retinopathy of prematurity at a University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2003;24:720-724.
 - 30- Repka MX. Ophthalmological problems of the premature infant. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:249-257.
 - 31- Englett JA, Saunders RA, Purohit O. The effect of anemia on ROP in extremely low birth weight (ELBW) infants. *J Perinatol* 2001;21:27-36.
 - 32- Volante E, Braibanti S, Musetti M, Magnani C, Pisani F, Neri F. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000;71(Suppl. 1):615-620.(Abstarct)

- 33- Fierson WM, Palmer EA, Petersen RA, Pheps DL, Saunders RA. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001;108:809-811.
- 34- Jandek C, Kellner U, Kossel H, Bartsch M, Versmold HT, Foerster MH. Retinopathy of prematurity in infants of birth weight > 2000 g after haemorrhagic shock at birth. *Br J Ophthalmol* 1996;80:728-731.
- 35- Fielder AR. The impact of low birth weight on the visual pathway. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1-2.
- 36- Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. Oxygen toxicity in premature infants. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;181:60-67.
- 37- Kopylou U, Sirota L, Linder N. Retinopathy of prematurity-risk factors. *Harefuah* 2002;141:1066-1069,1089.(Abstract)
- 38- Rudank SL, Fellman V, Laatikainen L. Visual impairment in children born prematurely from 1972 through 1989. *Ophthalmology* 2003;110:1639-1645.
- 39- Kim JI, Sohn J, Pi Sy, Yoon YH. Post natal risk factors of ROP. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:130-134.
- 40- Lucey JF, Dangman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984;73:82-96.
- 41- Mc Colm JR, Fleck BW. Retinopathy of prematurity: causation. *Semin Neonatol* 2001;6:453-460.
- 42- Mayan-Metzger A, Naor N, Sirota T. Comparative outcome study between triplet and singleton preterm newborn. *Acta Pediatr* 2002;91:1208-1211.
- 43- Tomazzoli L, Renzi G, Mansold C. Ophthalmologic follow-up of premature twins and triplets. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:439-440.