

# Prematüre Retinopatisinde Etiyopatogenez

## *Etiopathogenesis of Retinopathy of Prematurity*

Sevcan Yıldız Balcı, Özlem Şahin Yenice

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Prematüre retinopatisi (PR) güncel tedavi yöntemlerine rağmen çocuklarda körlüğün en önemli sebebidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması ve teknolojik gelişmelerle birlikte daha fazla sayıda ve daha gelişmemiş bebeklerin yaşatılması mümkün olmaktadır, bu da taranması gereken prematür bebek sayısını arttırmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda PR'nin etyopatogenezinde rol oynayan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), eritropoetin (EPO), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi moleküllerin patogenezdaki rollerinin tam anlaşılması ve bu faktörlerin kan seviyelerinin tespit edilerek kan değerleri belirli seviyelerde olan bebeklerin taranması fikri gündemdedir. Bu derlemedeki amacımız güncel bilgiler ışığında PR'nin etyopatogenezini ve etyopatogenezde rol alan faktörleri tekrar değerlendirmektir. PR'nin etyopatogenezinin anlaşılması tarama, takip ve tedavi protokollerinin yakın zamanda yenilenmesini gündeme getirebilir. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 479-83*)

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre retinopatisi, etyopatogenez, IGF-1, EPO, VEGF

### Summary

In spite of current treatment methods, retinopathy of prematurity (ROP) is one of the most important reasons of blindness. Increased number of newborn intensive care units and technological improvements lead to survival of increased number of immature infants which in turn leads to increased number of premature infants to be screened. Recently, more profound understanding of the specific effects of molecules such as insulin-like growth factor-1 (IGF-1), erythropoietin (EPO), and vascular endothelial growth factor (VEGF) that play a role in the etiopathogenesis of ROP is suggested, and by determining the levels of these factors in the blood of premature infants, screening of infants with definitive blood levels of these factors is recommended. The aim of this review is to evaluate etiopathogenesis of ROP disease and to determine the specific mediators that play a role in the pathogenesis of ROP disease. Understanding the pathogenesis of ROP may induce changes in screening, monitoring, and treatment protocols. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 479-83*)

**Key Words:** Retinopathy of prematurity, etiopathogenesis, IGF-1, EPO, VEGF

### Giriş

Yeni doğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılabilmesi, prematüre retinopatisini (PR) günümüzde göz sağlığı açısından en önemli sorunlarından biri haline getirmiştir. Prematüre retinopatisi gelişmiş ve gelişmekte olan dünyada güncel tedavi yöntemlerine rağmen çocuklardaki körlüğün en önemli sebebidir.<sup>1,2</sup> Prematüre retinopatisine bağlı az görme ve körlük oranlarının araştırılması amacıyla 1991-1996 yılları arasında, gelişmekte olan 23 ülkede, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,1'in altında olan 4121 çocuğun muayene edildiği bir çalışmada;

Afrika ülkelerinde (Güney Afrika dışında) bu oran %0-0,5 iken, Latin Amerika ülkelerinde %4,1-38,6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada Doğu Avrupa ülkelerinde PR'ye bağlı az görme ve körlük oranı %0-25,9, Asya ülkelerinde %0-16,9 olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup> Erken tanı ve tedavi ile kalıcı sekellerin önlenmesi mümkündür. Gelişmiş ülkelerde PR gelişen bebeklerin ortalama doğum haftaları 25 hafta civarında iken, gelişmekte olan bazı ülkelerde 30 haftanın üzerinde bildirimler olmuştur.<sup>4</sup> Günümüzde doğum ağırlığı 1500 gram ve altında ve/veya gestasyonel yaşı 30 hafta ve altında olan her preterm bebeğin postkonsepsiyonel 31-33 hafta veya doğum sonrası 4-6. haftalar arasında (hangisi erkense) PR açısından deneyimli bir göz

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Özlem Şahin Yenice, T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Gsm: +90 532 494 13 15 E-posta: yeniceozlem@yahoo.com

**Geliş Tarihi/Received:** 26.01.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.06.2012

hekimi tarafından muayene edilmesi görüşü kabul edilmiştir.<sup>5</sup> Ülkemizde yapılan tarama çalışmalarında gelişmiş ülkelerin tarama kriterleri kullanıldığında birçok bebeğin fark edilemeyeceği gösterilmiştir.<sup>6,7</sup> Ülkemizden 24 ile 37 gestasyonel hafta arasında olan 801 bebeğin tarandığı bir çalışmada 32 haftanın altında doğan bebeklerin %11,8 'inde, 32-34 hafta arasında doğan bebeklerin %3,1'nde PR nedeniyle tedavi gerekmiştir. Bu çalışmada gebelik haftası 34 haftanın, doğum haftası da 1850 gr'ın altında olan tüm bebeklerin PR açısından taranması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>6</sup> Üçyüzonsekiz bebeğin tarandığı yine ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise 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.<sup>7</sup> Bu nedenle yurt dışında önerilen kriterlerden farklı olarak, ülkemizde 34 haftanın ve 1500 gr'ın altında doğan tüm prematüre bebekler PR açısından taranmaktadır. Bu durum tarama yapılan bebeklerde muayenenin yarattığı stres, göz bebeğini büyütmek için kullanılan damlaların yan etkileri ve muayene eden göz hekimi açısından iş yükü gibi faktörler düşünülünce ülke ekonomisi açısından külfetler oluşturmaktadır. Bu sebeple yurt dışında artık her erken doğan bebeğin muayenesinden ziyade, belirli risk faktörleri olduğu saptanan ve hatta daha da ileri olarak bazı mediyatörlerin kan seviyelerinin tespit edildiği bebeklerin taranması fikri gündemdedir.<sup>8,9</sup> Yapılan çalışmalarda erken doğan bebeklerde

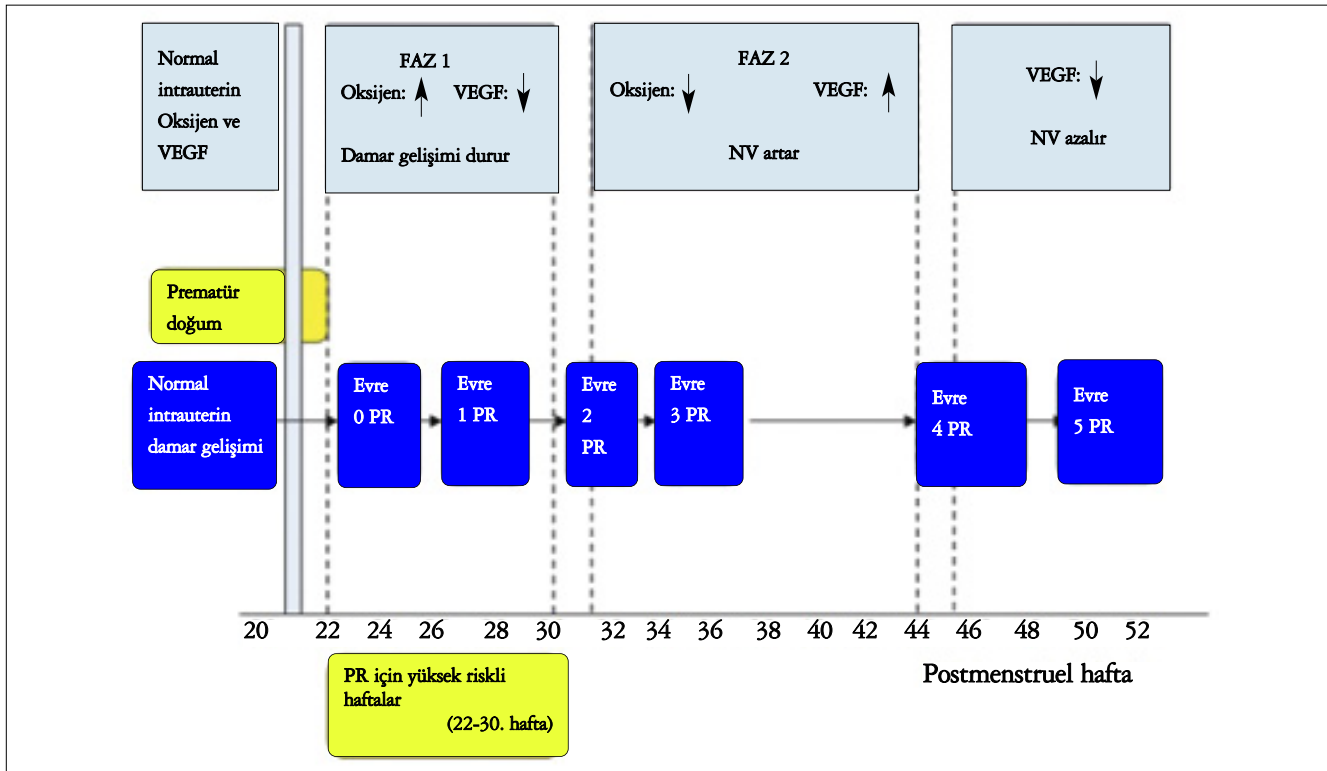
insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) düzeyleri çalışılmış ve PR saptanan bebeklerde serumda IGF-1 düzeyi, PR saptanmayan bebeklere göre daha düşük olarak tespit edilmiş ve serum IGF-1 düzeyinin PR gelişimini öngörmek için uygun bir yöntem olabileceği gösterilmiştir.<sup>8-10</sup> Yine eritropoetin (EPO) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi mediyatörlerin PR'nin etyopatogenezinde rol aldığı tespit edilmiş ve bu mediyatörlerin serum düzeyleri ile PR ilişkisi son zamanlarda çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur.<sup>11-14</sup>

Risk faktörlerinin incelenmesinin yanı sıra, IGF-1, EPO ve VEGF gibi faktörlerin PR'nin etyopatogenezindeki rolünün anlaşılması, tarama, klinik ve tedavi açısından önemlidir. Prematüre retinopatisinin etyopatogenezini göz önünde bulundurulduğunda, yaşanan teknolojik ve tıbbi gelişmeler ışığında, PR' nin tarama, takip ve tedavi şemalarında yenilikler oluşturulması yakın zamanda gündeme gelebilir.

## Patogenez

### Normal damar gelişimi

Retina damarlanması fetal hayatın dördüncü ayında başlamaktadır. Bu döneme kadar retinanın metabolik ihtiyaçları koroidden difüzyon yolu ile sağlanır. Altıncı gebelik haftasında vitreus kavitesi içinde beliren hiyaloid arter, lensin ve ön segmentin beslenmesinden sorumludur. Normal fetusta retinanın damar gelişimi iki fazda gelişir<sup>15,16</sup> (Şekil 1).



**Şekil 1.** Prematüre retinopatisinin patogenezi. PR: Prematüre retinopatisi; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü; NV: Neovaskülerizasyon

### 1- Vaskülogenez fazı:

Vaskülogenez fazı 15 ile 21. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir. On beşinci haftadan itibaren hiyaloid arterin adventisyasından köken alan mezenşimal içsi hücreler, optik diskten retina periferine ilerler. Işınsal tarzda göç eden bu hücreler, ora serrataya uzanan bir örtü meydana getirir. İçsi hücreler, nöroglial hücrelerdir ve retinanın damarsal yapısının gelişimine kadar geçen süreçte retinanın enerji ihtiyacını karşılamakla görevlidirler. Bu hücreler gelişip endotel hücrelerinin kanalını oluşturur. Bu faz VEGF'ten bağımsızdır.<sup>15-17</sup>

### 2-Anjiogenez fazı:

Anjiogenez fazı 22 ile 40. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir. Çoğalmış endotel hücreler, var olan damarlardan yeni damarlanma oluşturur. İç tabakalarında, gelişmemiş ağın damar yoğunluğu artar. Retina damarlanması her iki gözde simetrik olarak perifer doğru ilerlemek suretiyle fetal hayatın otuz ikinci haftasında nazal ora serrataya ulaşır. Temporalde ise retina damarlanması doğumdan sonrasına kadar devam etmektedir. Bu faz VEGF'e bağlıdır. Anjiogenezis 2 tiptedir.

#### A. Fizyolojik Anjiogenezis:

Preterm infantlarda vaskülarizasyon tamamlanmadığı için, avasküler retina fizyolojik hipoksi ve VEGF salınımına neden olur. Buna bağlı olarak damarlar normal olarak gelişir.

#### B. Patolojik Anjiogenezis:

Doğumdan sonra preterm bebekler yüksek dozda oksijene maruz kaldıklarında VEGF baskılanır. Onun sonucunda vazobliterasyon oluşur ve damar gelişimi durur. Oksijene maruziyet azaldığında damarlanmamış retinadan VEGF salınımı patolojik miktarda artar ve yeni damarlanmaya neden olur.<sup>15-17</sup>

#### 1- Oksijenden bağımsız faktörler:

Prematüritenin PR gelişiminde en önemli risk faktörü olması, büyüme ve gelişme ile ilgili faktörlerin kritik önemi olduğunu düşündürmektedir. Büyüme Hormonu (GH) ve IGF-1 oksijenden bağımsız faktörler olarak incelenmiştir.<sup>18</sup>

##### 1A. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1):

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, 7 kilodalton ağırlığında 70 aminoasitten oluşan peptid yapılı bir hormondur. Hem fetal dönemde hem de çocukluk döneminde normal gelişimde görev alır. Ortamda IGF-1 bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) adı verilen proteine bağlı dolaşır. Reseptörleri protein kinaz özelliği gösterir. Reseptörleri aktive olduğunda hücrede mitogenezi uyarır.<sup>19,20</sup>

Retina kan damarlarının gelişiminde VEGF ve oksijenin oynadığı önemli role rağmen hastalığın patogenezinde başka kimyasal mediyatörlerin de görev aldığı bilinmektedir. Vasküler

endotelial büyüme faktörünün baskılanması ile PR'nin 2. fazı tamamen inhibe edilememektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda yüksek dozda oksijen, PR'nin ilk fazında görülen vazobliterasyondan kesin olarak sorumlu tutulmaktadır. Ancak destek oksijen, kontrollü kullanılmasına rağmen hastalık düşük gestasyonel yaşa sahip bebekler yaşatıldıkça sorun olmaya devam etmektedir. Bu durum prematüriteyle ilgili faktörlerin de hastalıkta etkili olduğunu düşündürmektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve IGF-2 hamilelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişimi için oldukça önemlidir. İlk trimesterde embriyolojik sınırlarda bulunan bu hormonların düzeyi 3'üncü trimesterde belirgin bir biçimde artış göstermektedir. Fetal kordonosentezlerde gestasyonel yaş ve fetüsün gelişimi arttıkça özellikle IGF-1 konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir.<sup>21</sup> Son trimesterin erken dönemlerinde gerçekleşen prematüre doğumlar sonrasında bebeklerin serumlarında maternal kaynaklı IGF-1 düzeylerinde azalma görülür. Prematüre bebekler yeterli miktarda IGF-1 sentezleyemezler ve bu nedenle prematüre bebeklerde doğum sonrası IGF-1 düzeylerindeki artış yavaş olur. Bu durum prematüre bebeklerdeki asidoz, sepsis ve beslenme problemleri ile açıklanabilir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, PR'nin birinci, ikinci fazında ve normal damar gelişiminde kritik öneme sahiptir ve etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmıştır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in normal retina gelişiminde kritik öneme sahip olması, erken IGF-1 eksikliğinin, damar gelişiminin geri kalması ve buna ikincil olarak gelişen proliferatif PR ile ilişkili olabileceği hipotezini ortaya çıkarmaktadır. Prematüre retinopatisi'nde faz 1'de düşük IGF-1 düzeyi damar kaybına neden olmaktadır.<sup>22</sup> Prematüre retinopatisi'nin proliferatif fazında (faz 2) IGF-1'in etkileri olduğu fare deneylerinde gösterilmiştir. İnsülin benzeri büyüme faktörü -1'in, PR'nin

proliferatif fazındaki rolünün direkt kanıtı ise, IGF-1 reseptör antagonistinin VEGF düzeylerini değiştirmeksizin retinal yeni damar oluşumunu baskılaması ile ortaya konmuştur.<sup>23</sup> Prematüre bebeklerde serum ortalama IGF-1 düzeylerinin klinik olarak PR'nin şiddeti ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>22</sup> Erken doğan bebeklerde düşük postnatal IGF-1 düzeyinin PR gelişim riskinin tahmininde gebelik yaşı ve doğum ağırlığı kadar güçlü bir belirleyici olduğu görülmüştür.<sup>22,24</sup> Preterm infantlardaki düşük postnatal IGF-1 düzeyleri beyin gelişimi ile de korelasyon gösterir ve bu durum PR'deki anormal nöral retinal fonksiyonla ilişkili olabilir. Erken dönemde in utero IGF-1 düzeylerinin normal değerlere döndürülmesi erken damar kaybını engelleyerek PR'yi engelleyebilir veya hastalığın şiddetini azaltabilir.<sup>24</sup>

##### 1B. Büyüme hormonu (GH):

Prematüre retinopatisinin ikinci fazında, GH reseptör antagonisti üreten transgenik farelerde retinal yeni damar oluşumunun gerilediği görülmüştür.<sup>25</sup> Büyüme hormonu salınım eksikliği olan normal farelere sistemik IGF-1 verilmesinin yeni damar oluşumunu tamamen geriye döndürmesi, GH'ye bağlı bu gerilemenin IGF-1'in baskılanması aracılığı ile gerçekleştiğini göstermektedir.<sup>25</sup>

#### Patogenezde rol oynayan faktörler

Oksijenden bağımsız faktörler	Oksijene bağımlı faktörler
İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)	Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)
Büyüme hormonu (GH)	Eritropoetin (EPO)

## 2- Oksijene bağımlı faktörler:

Oksijenin fazla kullanımının PR gelişimi ile ilişkisi 1950'lerden beri bilinmektedir.<sup>26</sup> Hiperoksiye bağlı damar kaybı retinal hipoksiye neden olmakta, bu da damar gelişimini etkileyecek faktörlerin salınımını uyarmaktadır. Salınımı hipoksi veya hiperoksi ile düzenlenen büyüme faktörlerinin PR gelişimindeki önemi de netlik kazanmıştır.<sup>27</sup>

### 2A. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF):

Vasküler endotelial büyüme faktörü, vasküler endotele özgü bir mitojendir. Kırk beş kilodalton ağırlığında disülfid bağları ile bağlı dimerik bir glikoproteindir. Beş farklı izoformdan oluşur (VEGF- A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E). Vasküler endotelial büyüme faktörü-A damar gelişiminin tüm basamaklarında görev alan VEGF formudur. Vasküler endotelial büyüme faktörü-A'nın 5 farklı izoformu bulunur (VEGFA-121, 145, 165, 189, 206). Bunlardan VEGFA-165 anjiyogeneze esas etkili formdur. Vasküler endotelial büyüme faktörü etkisini esas olarak tirozin kinaz özelliği gösteren iki reseptör üzerinden yapar (VEGFR-1 ve VEGFR-2). Her iki reseptörden birinin eksik olması damar yapısının bütünlüğünü bozulmasına neden olmaktadır.<sup>28</sup> Vasküler endotelial büyüme faktörü, normal retina damar gelişimi için gereklidir. Nöral retinanın gelişiminin öne doğru ilerlemesi ile gelişen nöral dokunun artan oksijen ihtiyacının neden olduğu fizyolojik hipoksi, damar gelişimine öncülük etmektedir.

Prematüre bebeklere verilen oksijen tedavisi, VEGF'in güdümündeki normal damar gelişimini engellemektedir. Farelerde PR modelinin birinci fazında yüksek dozda oksijenin VEGF salınımını baskılaması, VEGF'in fizyolojik dalgalanmasını bozmaktadır. Bunun sonucunda normal damar gelişimi durmakta ve mevcut damarlar kapanmaktadır. Hiperoksinin neden olduğu damar kapanması, damar endotel hücrelerinin apoptoza uğramasından kaynaklanmakta ve dışardan VEGF verilmesi ile kısmen engellenebilmektedir.<sup>29</sup>

Prematüre retinopatisinin hipoksinin güdümünde olan ikinci fazında, VEGF üretimi aşırı artmakta, bu da patolojik yeni damar oluşumuna neden olmaktadır.<sup>27</sup> Bu fazda vitre içi anti-VEGF verilerle VEGF'in engellenmesi, neovasküler cevabı belirgin olarak azaltmaktadır. Bu durum VEGF'in retina yeni damar oluşumunda kritik önemi olduğunu göstermektedir.<sup>30</sup>

Retinada yeni damar oluşumu olan hastalarda vitrede VEGF düzeylerinin yüksek bulunması, sonuçların klinik gözlemlerle uyumlu olduğunu göstermektedir.<sup>31</sup>

### 2B. Eritropoetin (EPO):

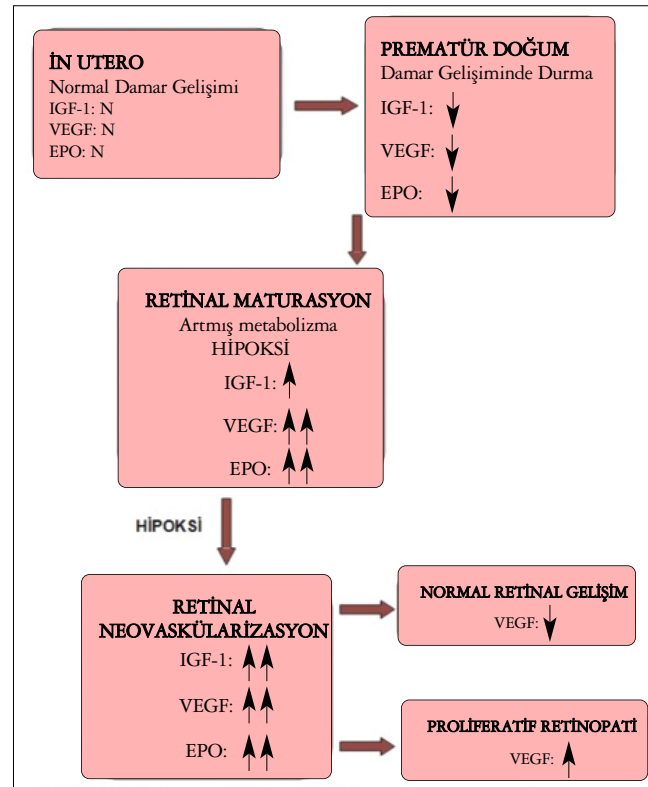
Eritropoetin yenidoğanlarda karaciğerden, erişkinlerde ise böbrekten salgılanmaktadır. Eritropoetin Endotelin-1 salınımını arttırmakta ve anjiyogenezi uyarmaktadır.<sup>32</sup> Vasküler endotelial büyüme faktöründen bağımsız olarak anormal retina damarlarının gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>33</sup> Salınımı hipoksiyle uyarılmakta ve hipoksi ile indüklenebilen faktör-1 alfa (HIF-1 alfa) ve HIF-1 alfa benzeri faktör ile kontrol edilmektedir.<sup>34</sup>

Fare modellerinde EPO proteini ve EPO reseptörleri, retina damarlarından ve retina iç tabakalarından salınmaktadır. Deneysel olarak retinopati geliştirilen fare modellerinde

hiperoksi döneminde EPO mRNA salınımı belirgin bir şekilde azalmakta ve EPO azalması damar kaybına neden olmaktadır.<sup>35</sup> Recombinant EPO, prematüre bebeklerde kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı için prematürelere anemi tedavisinde verilmekte, ancak çalışmalarda Recombinant EPO verilmesi PR gelişiminde ayrı bir risk faktörü olarak sayılmaktadır.<sup>36</sup> Hayvan deneylerinde EPO tedavisinin verilme zamanının çok kritik olduğu gösterilmiştir. Faz 1 PR'de EPO verilmesi koruyucu etkiye sahip iken, Faz 2 PR'de ise EPO verilmesi neovaskülarizasyonun artmasına neden olmaktadır.<sup>37</sup> Faz 1'de (hiperoksi fazında) dışardan verilen EPO, vasoobliterasyonu önlemekte, aynı zamanda retina nöron hücrelerindeki apoptozisi engellemektedir.<sup>35</sup> Prematüre retinopatisinde faz 2'de (hipoksi fazında) neovaskülarizasyon sırasında EPO'dan sorumlu mRNA salınımı artar ve bu artan EPO seviyesi hiperoksi fazında dışardan verilen EPO tarafından baskılanabilir.<sup>36</sup>

### 3- Faktörlerin birbirleri ile etkileşimi:

Normal retina damar gelişimi hem IGF-1 hem de VEGF varlığını gerektirmektedir. Retinanın damarsız kalması (Faz-1) sonucunda ve daha sonra artan hipoksi nedeni ile ortamda VEGF birikir ve beslenme ile IGF-1 düzeyi artar. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyinin eşik değerini geçmesi ile birlikte VEGF etkisini gösterir ve retinada normal olmayan bir vaskülogenez başlar.



**Şekil 2.** İntrauterin normal damar gelişimi. N: Normal; EPO: Eritropoetin; IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Kaynağı plasenta ve amniyotik sıvı olan IGF-1, prematüre bebeklerde olgunlaşmamış karaciğer tarafından yerine konulamayacağından doğumdan sonra çok düşük düzeylere inmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörünün damar endotel gelişimini uyarması için IGF-1'e ihtiyaç duyması sebebi ile bu durumda damar gelişimi yavaşlamakta ve durmaktadır. Erken doğan bebeğe oksijen verildiğinde ise VEGF baskılanmaktadır. Dolayısıyla PR'nin birinci fazında hem prematürite hem de oksijen tedavisi, damar gelişiminin baskılanmasına katkıda bulunmaktadır. Yeterli kan oksijen düzeyi sağlanmadığında, bebeğin büyümesi ve retinanın gelişmesiyle ortaya çıkan hipoksi VEGF üretimini uyarır. Bu arada bebeğin organ ve sistemleri olgunlaşmaya devam ettiğinden IGF-1 düzeyleri yükselir ve yüksek düzeydeki VEGF' in damar gelişimini uyarmasına neden olur (Şekil 2). Vasküler endotelial büyüme faktörü ve IGF-1'in nasıl sinerjik etki gösterdiği halen araştırılmakla beraber her iki faktörün birlikte etki ettiğinde tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonuna neden olduklarını gösteren çalışmalar vardır.<sup>22</sup>

Prematüre retinopatisinde risk faktörlerinin incelenmesinin yanı sıra, IGF-1, EPO ve VEGF gibi faktörlerin etyopatogenezdeki rollerinin anlaşılması, tarama, klinik ve tedavi açısından önemlidir. Yaşanan teknolojik gelişmeler ışığında, belirli risk faktörleri olduğu saptanan ve IGF-1, EPO, VEGF gibi faktörlerin kan seviyelerinin tespit edilerek, kan değerleri belirli seviyelerde olan bebeklerin muayene edilmesi, PR taramasında yakın gelecekte pratik ve etkin bir yöntem olarak kullanılabilir.

## Kaynaklar

- Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. *J AAPOS*. 1999;3:26-32.
- Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:716-22.
- Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle income countries. *Lancet*. 1997;350:12-4.
- Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. 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:e18-25.
- Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;117:572-6.
- Akman I, Demirel U, Yenice O, Ilerisoy H, Kazoğlu H, Ozek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20:931-7.
- Mutlu FM, Altınsoy HI, Mumcuoglu T, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45:291-8.
- Hellström A, Engström E, Hård AL, 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.
- Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2010;99:519-25.
- Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H, Özmen AT. Prematüre Retinopatisi ile Serum İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Güncel Pediatri* 2008;6:47-52.
- Bierer R, Peceny MC, Hartenberger CH, Ohls RK. Erythropoietin concentrations and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatrics*. 2006;118:635-40.
- Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2009;116:1599-603.
- Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1467-75.
- Pieh C, Agostini H, Buschbeck C, et al. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie2 levels in plasma of premature infants: relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:689-93.
- Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol*. 1977;84:636-40.
- Fielder AR, Moseley MJ, Ng YK. The immature visual system and premature birth. *Br Med Bull*. 1988;44:1093-118.
- Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:1217-28.
- Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10:133-40.
- Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol*. 2002;3:298-302.
- Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol*. 2000;183:1-9.
- Langford K, Nicolaides K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod*. 1998;13:1389-93.
- Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:5804-8.
- Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med*. 1999;5:1390-5.
- Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5177-82.
- Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science*. 1997;276:1706-9.
- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*. 1951;2:48-50.
- Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:101-11.
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997;18:4-25.
- Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med*. 1995;1:1024-8.
- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:10457-61.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-7.
- Ribatti D, Vacca A, Roccaro AM, Crivellato E, Presta M. Erythropoietin as an angiogenic factor. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:891-6.
- Smith LE. Through the eyes of a child: Understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5177-82.
- Morita M, Ohneda O, Yamashita T, et al. HLF/HIF-2alpha is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *EMBO J*. 2003;22:1134-46.
- Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest*. 2008;118:526-33.
- Suk KK, Dunbar JA, Liu AL, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS*. 2008;12:233-8.
- Chen J, Smith LE. A double-edged sword: Erythropoietin eyed in retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2008;12:221-2.