

Prematüre Retinopatisinde Güncel Epidemiyoloji, Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Current Epidemiology, Pathophysiology, and Risk Factors in Retinopathy of Prematurity

Pehmen Yasin ÖZCAN¹, Mehmet ÇITIRIK², Şehnaz ÖZÇALIŞKAN³

ÖZ

Prematüre retinopatisi (PR) sadece prematüre infantlarda, çocukluk çağında retina dokusunda anormal fibrovasküler çoğalma ile ortaya çıkan önlenebilir körlüğün en önemli nedenlerinden biridir. Düşük doğum haftası ve doğum ağırlığı PR için bilinen en önemli risk faktörleridir.

Günümüzde PR ile ilişkili görmeyi tehdit eden komplikasyonların sayısı; PR patofizyolojisi, yeni tarama araçları ve yeni tedavi seçenekleri sayesinde düşürülmüştür. Bu yazıda, PR gelişiminde altta yatan mekanizmanın daha iyi anlaşılabilmesi için güncel epidemiyoloji, patofizyoloji ve risk faktörleri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Güncel Epidemiyoloji, Patofizyoloji, Prematüre Retinopatisi, Risk Faktörleri.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is one of the leading cause of preventable childhood blindness associated with abnormal retinal fibrovascular proliferation taking place only in premature infants. Low gestational age and birth weight are the main known risk factors for ROP. Nowadays, the numbers of sight-threatening complications associated with ROP have been reduced by understanding pathophysiology of ROP, new screening tools, and novel treatment options. In this review, the current epidemiology, pathophysiology, and risk factors of ROP have been evaluated to better understand underlying mechanisms of ROP.

Key Words: Current Epidemiology, Pathogenesis, Retinopathy of Prematurity, Risk Factors.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR), retina damarlanması henüz tamamlanmamış immatür retina yapısına sahip preterm bebeklerde (doğum haftası <38 hafta) ortaya çıkan bir hastalıktır. İlk olarak 1942 yılında Terry TL tarafından ‘retrolental fibroplazi’ ismiyle tanımlanan PR, günümüzde tüm dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağındaki önlenebilir körlüğün en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.^{1,2}

1940’lı yıllarda tanımlanan ve bu hastalığa bağlı ortaya çıkan görme kaybı epidemisi ile ilgili çalışmaların ışığında, ilk olarak Campbell ve ark.,³ PR gelişimine artmış oksijen kullanımının neden olabileceğini bildirmişlerdir. Daha sonra Ashton ve ark.,⁴ yüksek oksijen seviyelerinin PR gelişimindeki rolünü ispatladıktan sonra yenidoğan destek tedavisinde kullanılan oksijen seviyelerinde sıkı bir kısıtlamaya gidilmiştir. Bu dönemde PR görülme insidansında hızlı bir düşüş yaşansa da solunum ve nörolojik komplikasyonlara bağlı ölüm oranlarında hızlı bir artış gözlenmiştir.⁵

1- M.D. Child’s Diseases Hospital, Eye Clinic, Sanliurfa/TURKEY
OZCAN Y.P., ozcan.yasin@yahoo.com

2- M.D. Associate Professor, International Eye Training And Research Hospital,
Eye Clinic, Ankara/TURKEY
CITIRIK M., mcitirk@hotmail.com

3- M.D. Haydarpaşa Numune Education And Research Hospital,, Eye Clinic,
Istanbul/TURKEY
OZCALISKAN S., drsehnaz@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 23.05.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 09.09.2016

Ret-Vit 2016;24:263-270

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

M.D. Pehmen Yasin OZCAN
Child’s Diseases Hospital, Eye Clinic, Sanliurfa/TURKEY

Phone: +90 506 751 74 79

E-mail: ozcan.yasin@yahoo.com

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDYBÜ) artan imkânlar sayesinde çok düşük doğum ağırlıklı (doğum ağırlığı <1250 gram) ve/veya çok düşük doğum haftasına (doğum haftası <28 hafta) sahip bebeklerin yaşatılmasıyla 1970'li yıllarda ikinci epidemi ortaya çıkmıştır.⁶

1990'lı yıllarda gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık 50.000 bebekte PR nedeniyle görme kaybı rapor edilmiş olup, bu dönem bazı uzmanlar tarafından üçüncü epidemi olarak tanımlanmıştır.⁷

PR patogenezi üzerine yoğunlaşan araştırma ve çalışmalar sonucunda, yenidoğan destek tedavisinde kullanılan yüksek oksijen seviyelerinin hastalık gelişiminde önemli bir etkisinin olduğu fakat bunun tek başına suçlanamayacağı, hastalık oluşum ve ilerlemesinde birçok farklı faktörün etkisinin olduğu ortaya konulmuştur.⁸

Tüm dünyada PR tarama, tanı ve tedavi kriterlerinin standardize edilmesi amacıyla birçok çalışma yapılmış olup bu çalışmalardan elde edilen sonuçların belli zaman aralıklarında güncellenmesiyle PR ile ilgili en uygun ve güncel yönetim şekli oluşturulmaya çalışılmıştır.⁹

Bu yazıda, PR için güncel epidemiyoloji, patofizyoloji ve risk faktörleri incelenerek hastalık gelişiminde altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi amaçlanmıştır.

B- EPİDEMİYOLOJİ

Preterm doğum tüm dünya genelinde yenidoğan ölümlerinin en sık 1. nedenini ve <5 yaş çocuk ölümlerinin en sık 2. nedenini oluşturmaktadır.^{10,11} Prematüre Retinopatisi (PR) görülme sıklığı ile ilgili yapılan nüfus tabanlı çalışmalarda, çalışma dizaynı, olguların hayatta kalma oranı, kullanılan tedavi yöntemleri, çalışmaya dahil edilen olguların doğum haftaları ve doğum ağırlıkları gibi parametrelerin farklı olması nedeniyle tam bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir.¹²

Ülkemizde Baş ve ark.,¹³ tarafından 15745 prematüre doğum öyküsüne sahip bebeklerin PR gelişimi açısından geriye dönük olarak incelendiği çalışmada PR'nin genel görülme sıklığı %30, tedavi ihtiyacı gerektiren şiddetli PR görülme sıklığı ise %5 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada doğum haftası (DH) ≤ 28 hafta (hf), 29-32 hf, >32 hf olan olgularda PR görülme sıklığı sırasıyla %52.8, %27.6, %13.3, bu olgularda şiddetli PR görülme sıklığı ise sırasıyla %15.1, %2.6, %0.4 olarak bildirilmiştir.

Özcan PY ve ark.,¹⁴ yaptıkları çalışmada ise PR genel görülme sıklığını Baş ve ark.,¹³ na benzer oranda %30, şiddetli PR görülme sıklığını ise %12,6 olarak bildirmişlerdir.

Yine bu çalışmada DH'sı ≤ 28 hf, 29-32 hf, >32 hf olan olgularda PR görülme sıklığı sırasıyla %60, %29, %24.5, bu olgularda şiddetli PR görülme sıklığı ise sırasıyla %36, %19, %0 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan doğum haftalarına göre PR görülme sıklığı verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.¹³⁻¹⁷

Demir ve ark.,¹⁸ tüm olgular arasında PR görülme sıklığının 5'er yıllık iki zaman dilimi içerisinde karşılaştırdığı çalışmada bu sıklığının %35'ten %48'e çıktığını fakat şiddetli PR görülme sıklığının %9'dan %8'e gerilediğini bildirmişlerdir. Yurtdışında yapılan ileriye dönük araştırmalarda Austeng ve ark.,¹⁹ DH'sı ≤27 hf olan olgularda PR görülme sıklığını %73, şiddetli PR görülme sıklığını %35, Markestaf ve ark.,²⁰ ise bu sıklığı %33 olarak bildirmişlerdir.

PR görülme sıklığının aynı ülkede farklı bölgelerde farklı oranlarda olması nüfusun sosyoekonomik durumunun, perinatal ve yenidoğan bakım şartları düzeyinin bölgeden bölgeye değişmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

C- PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ

Öncelikle retina dokusunda normal damarlanmanın nasıl geliştiğini bilmek PR gelişim sürecini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Retinanın damarlanması özellikle intrauterin hayatın 2. ve 3. trimesterde başlar, vaskülogenezis ve anjiogenezis olarak adlandırılan 2 ana süreç aracılığıyla 36-40. haftalarda tamamlanır.²¹

Vaskülogenezis, intrauterin hayatın yaklaşık olarak 15. haftasında arka kutuptaki prekürsör (kök-öncü) hücrelerin retinanın derin tabakalarından iç tabakalarına doğru göç etmesiyle başlamaktadır. Bu prekürsör hücrelerin 22. hf'ya kadar anjioblast hücrelerine dönüşümü devam ederek zon 1'e kadar uzanan iç vasküler damar ağının oluşumu sağlanır.^{22,23} Anjiogenezis ise yaklaşık olarak intrauterin hayatın 17. haftasında başlar. Vaskülogenezis döneminde optik sinir başından periferde doğru radyal olarak uzanan vasküler çatının oluşmasından sonra anjiogenezis döneminde, yeni gelişen damarlar önceki damarların tomurcuklanması ile gelişim göstermektedirler.²⁴ İntrauterin dönemde var olan fizyolojik hipoksi nedeni ile retina dokusunda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) salınımı (up regulate) artmakta olup vasküler endotel hücreleri VEBF miktarına bağlı olarak çoğalıp, göç ederek iç vasküler damar ağının (pleksus) ora serrata bölgesine kadar ulaşmasını sağlamaktadır. Anjiogenezis ayrıca retinanın derin damar ağının, astrosit, Müller hücreleri gibi glial hücrelerin, ganglion hücreleri gibi nöronal hücrelerin gelişimi için de çok önemli bir süreçtir.²⁵⁻²⁷

Tablo 1: Doğum haftalarına göre prematüre retinopatisi görülme sıklığı.

DH	Baş ve ark., ¹³	Özcan PY ve ark., ¹⁴	Öner ve ark., ¹⁵	Özcan ve ark., ¹⁶	Hanedar ve ark., ¹⁷
≤28 hf	%52.8	%60	%63.6	%70	%34.4
29-32 hf	%27.6	%29	%26.7	%35	%28.4
>32 hf	%13.3	%24.5	%7.1	%15.5	%11.3

Yüksek ve değişken oksijen seviyelerinin PR gelişimindeki etkileri ispat edildikten sonra PR patogenezi daha iyi anlamak için yapılan deneysel çalışmaların temeli de yüksek oksijen kullanımına dayanmaktadır (Oksijenin indüklediği retinopati-OIR). Bu amaçla deneysel modellerde tıpkı preterm infantlarda olduğu gibi term dönemde doğmasına rağmen retina damarlanması henüz tamamlanmamış olan rat ve fareler kullanılmıştır.²⁸ Aşağıda ayrıntılı olarak bahsedilen bu modellerde oluşturulan PR tablosu, preterm bebeklerde gelişen PR'den bazı yönleri ile farklılıklar gösterse de PR gelişim ve ilerleme süreçlerinin anlaşılmasında çok önemli yer taşımaktadır. Bu modeller;

a. Farelerde 'Oksijenin indüklediği retinopati (OIR)' modeli

Bu model farelerin genetik olarak değiştirilmesine olanak sağladığı için günümüzde en yaygın olarak kullanılan deneysel hayvan modelidir. Özellikle anjiogenezis döneminde yer alan yolaklardaki moleküler mekanizmaların açıklanmasında çok önemlidir.²⁹ Çok yaygın olarak kullanılan bu model bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi, sağlıklı yenidoğan farelerin çok yüksek seviyelerde yaklaşık olarak 500 mmHg'lik arteriyel oksijen basıncında 5 gün boyunca devamlı yüksek oksijen (%75) seviyelerine maruz bırakılmasıdır. Bu devamlı yüksek oksijen retinada yeni oluşan kapiller damarlarda vazo-obliterasyona neden olur, sonrasında normal ortam havasına alınan retina dokusunda vasküler-avasküler bileşkede vitreus içerisine doğru uzanan endotelial tomurcuklar meydana gelir. Bu tomurcuklanma günümüzde şiddetli PR'de gözlenen yeni damar oluşumuna benzemekle beraber, preterm infantların hiç birine 500 mmHg basınçta devamlı oksijen verilmesi söz konusu değildir. Bir diğer kısıtlayıcı faktör ise preterm infantlarda oksijen seviyeleri anlık dalgalanma gösterirken bu modeldeki oksijenin devamlı olarak yüksek seviyede verilmesidir.³⁰

b. Ratlarda 'Oksijenin indüklediği retinopati (OIR)' modeli

Bu deneysel model taşıdığı retinanın santral damarlarında inceleme ve periferik vaskülarizasyonunda gecikme özellikleri sayesinde insan retinasında gelişen PR tablosuna en çok benzeyen modeldir.³¹ Bu modelde, rat yavrusunda 14 gün boyunca 24 saatlik oksijen seviyesi %50 ila %10 arasında dalgalanma gösteren kontrollü ortam aracılığı ile retinopati tablosu oluşturulur.³² Bu modelin en önemli avantajları infantlarda gelişen şiddetli PR'ye benzer olarak oksijen seviyelerinin dalgalanma göstermesi ve fizyolojik retina damar gelişiminin gecikmesini takiben vasküler-avasküler kavşakta intravitreal yeni damar oluşumunun gözlenmesi iken, en önemli dezavantajı ise rat genomunun farmakolojik müdahalelerle kolayca değiştirilip moleküler mekanizma veya potansiyel tedavilerin yöntemlerinin değerlendirilmesine olanak sağlamamasıdır. Fakat son yıllarda özellikle adenovirüs ya da lentivirüslerin vektör olarak kullanıldığı araştırmalarda rat genomlarına müdahale edilebilmesi sağlanmış olup bu mekanizmalar üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır.^{26,28,33,34}

c. Köpeklerde (TAZI) 'Oksijenin indüklediği retinopati (OIR)' modeli

Bu model köpek yavruları ve preterm infantların göz boyutları birbirine benzer ölçütlerde olduğu için, özellikle uygulanan ilaç dozlarının bebeklere göre ayarlanmasına olanak sağlaması açısından çok önemlidir.³⁵ Köpek yavrusunun retina tabakası, preterm infantlarda olduğu gibi vaskülogenezis ve anjiogenezis süreçlerinden sonra damarlanmaktadır.

Bu modelde doğumdan sonra 1. günde köpek yavrularına 4 gün boyunca sürekli %100 oksijen verildikten sonra PR tablosu oluşması amacıyla tekrar ortam havasına alınır. Oluşturulan bu retinopati tablosu her ne kadar günümüzde gelişen retinopati tablosuna benzemese de bu modelde gözlenen retinal katlantılar ve vasküler yapılarıdaki çekintilerin varlığı bize 4. evredeki PR için değerli bilgiler sağlamaktadır.³⁵

Özet olarak, OIR deneysel modellerde PR'nin 2 ana aşamadan oluştuğu, Faz 1'de farelerde vazo-obliterasyon, ratlarda fizyolojik retina damarlanmasının gecikmesi, Faz 2'de ise her iki modelde de intravitreal yeni damar oluşumları (İVNV) görülmüştür. İnsan retinasında gelişen PR'de ise erken (fizyolojik retina damar gelişiminde gecikme ve damarlarda incelleme), vasküler (intravitreal neovaskülarizasyon) ve fibrovasküler (retina dekolmanı) olmak üzere 3 aşama tanımlanmıştır.²⁸

PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE PATOFİZYOLOJİ

PR, retinanın normal nöronal ve vasküler gelişimindeki bozukluğa karşı gelişen ve anormal retina damarlanmasına neden olan patolojik tamamlayıcı mekanizmalar sonucu oluşmaktadır. Hastalık doğumdan sonraki dönemde Faz 1 'Hiperoksi' ve Faz 2 'Hipoksi' evresi olmak üzere 2 ana evrede gelişip ilerlemektedir. Bunların dışında intrauterin dönemde annede gelişen plasental kaynaklı enfeksiyon ya da enflamasyon sonucu antenatal sensitizasyonun neden olduğu faz öncesi (prefaz) bir evrenin olduğu çalışmalarda bildirilmiştir.³⁶

Faz 1 PR: Hiperoksi ve besin eksikliği nedeni ile vasküler gelişimin durması (Postmenstürel 22-30. hafta): İntrauterin dönemde fetüsün oksijen saturasyonu %55-70 arasında değişmekte olup retina vaskülarizasyonu bu fizyolojik hipoksiye yanıt olarak başlar ve tamamlanır. Retina vaskülarizasyonunu tamamlamadan doğan preterm bebeklerde ortaya çıkan fizyolojik olmayan hiperoksi durumu retinanın damarlanma sürecini etkiler. Retina damarlanma sürecinin etkilenmesi, oksijen saturasyonu açısından intrauterin ortama kıyasla daha yüksek seviyede oksijen içeren oda ortamında bile gözlenirken bu durum oksijen destek tedavisi alanlarda daha da şiddetli olabilmektedir.³⁷

Hiperoksi durumunda fazla oksijenin yol açtığı özellikle VEBF ve eritropoetin (EPO) gibi anjiogenik büyüme faktörlerinin basılanması nedeniyle retinada damar gelişiminin durması ve var olan bazı retinal damarların yok olması gözlenmektedir.³⁸⁻⁴¹

Preterm bebeklerde materno-fetal etkileşimin erken kesintiye uğraması, maternal ve plasental kaynaklı insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri (Omega 3 ve 6) gibi hem beyin hem de damar gelişimi için gerekli olan esansiyel yapıların eksikliği PR patogeneğinde önemli bir role sahiptir.^{42,43}

Faz 2 PR: Neovasküler proliferasyon (Postmenstürel 31-45. hafta): Etkilenme seviyesi şiddetli olan pretermelerde faz 1'de gözlenen damar kaybını proliferatif faz yani faz 2 takip eder. Metabolik olarak halen aktif fakat vaskülarize olamayan retina dokusunda, artan metabolik aktivitenin karşılanamaması sonucu hipoksi gelişmesi Faz 2'nin başlamasına neden olur. Retinal hipoksi 'Hipoksinin indüklediği faktörler' (HIFs) olarak bilinen VEBF, EPO, siklooksijenaz ve angiopoetin 2 gibi yapıların oluşumunu sağlayan genlerde transkripsiyon artışına neden olarak bu büyüme faktörlerinin aşırı salınımına neden olur.⁴⁴⁻⁴⁶ Salınımı artan bu büyüme faktörleri vasküler-avasküler kavşakta anormal damar ve fibröz doku oluşumuna neden olarak retinal katlantı, maküler çekinti, retina dekolmanı ve körlüğe neden olan skartisyel yapıların oluşumuna neden olurlar.⁴⁷

Hipoksinin indüklediği faktörler ve prematüre retinopatisi

1. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF):

VEBF, retinada vasküler endotel hücrelerin çoğalması ve vasküler geçirgenliğin kontrolü gibi normal retina damar gelişim ve anormal damar oluşumu süreçlerinin başlaması için kritik bir öneme sahiptir. Yapılan deneysel çalışmalarda, artmış VEBF aktivitesinin PR oluşması ve gelişmesinde hastalığın hem 1. hem de 2. fazında önemli rolleri olduğu gözlenmiş olup, artmış VEBF'nin, damar büyümesinin avasküler retina bölgesinden ziyade vitreus içerisine doğru yönelmesine neden olduğu belirtilmiştir.^{48,49} Bu yönelmenin nedeni henüz net olarak ortaya konamamış olmasına rağmen ratlarla yapılan deneysel OIR modelinde, intravitreal yeni damarların (İVNV) oluştuğu dönemde vitreus içerisindeki VEBF miktarının retinadakinden 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiş olup, vitreus ve retina arasındaki bu aşırı VEBF oranının damar büyümesini vitreus içerisine doğru yönlendirdiği belirtilmiştir.²⁸

VEBF damar endotelinde VEBF reseptör 1, 2 ve 3 olmak üzere farklı reseptörleri aktive eder. Anormal damar oluşumundan VEBFR2 sorumludur. VEBFR1 anjiyojenik özellikte olmasına rağmen, VEBF'ye VEBFR2 den daha yüksek bir afiniteyle bağlanarak VEBFR2'yi önleyici olarak görev yapmaktadır. VEBFR3 ise lenfanjiogenez ve düşük oranda da anjiogenez için önemlidir.

Oksijen seviyesindeki dalgalanmanın PR gelişim süreci ile ilgili olduğu bilinmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda oksijendeki bu dalgalanmanın, insandaki analogu VEBF165 olan VEBF164, hipoksinin ise VEBF120 seviyelerinde artışa yol açtığı gösterilmiş olup VEBF164'ün rat modelinde Faz 2 PR patogeneğinde anormal yapıların oluşumunda daha etkin olarak rol oynadığı bildirilmiştir.⁵⁰ Yapılan diğer çalışmalar sonucunda VEBF164 ve VEBFR2 aktivitelerindeki aşırı artışın insanlarda gelişen PR 1. ve 2. Faz aşamalarının oluşumunda önemli rolü olduğu görülmüştür.⁵¹

VEBFR2 sinyal yolağının inhibe edilmesi ile ikinci faz'da ortaya çıkan İVNV yapılarında gerileme olduğu görülmüş fakat bu yolağın inhibisyonunun fizyolojik retinal damar gelişiminin durmasına neden olarak kalıcı avasküler retina dokusu gelişimine yol açtığı saptanmıştır. Normal anjiogenez süreci için de çok önemli olan VEBFR2 aktivitesindeki artışın retinadaki normal damarsal gelişim sürecini durdurduğu ve damar endotel hücrelerindeki bölünmeyi bozarak damar büyümesinin retina dışındaki bir alana doğru yönelmesine yani İVNV oluşuma neden olduğu belirtilmiştir.^{52,28} VEBF164'ün antikor ile inhibe edildiği çalışmada ise PR'de gözlenen arterlerdeki kıvrımlanma artışının önemli ölçüde gerilediği belirtilip, VEBF'nin aynı zamanda vasküler kıvrımlanma artışında da önemli bir etkiye sahip olduğu net olarak ortaya konmuştur.⁵³

Yapılan diğer bir deneysel çalışmada artmış olan VEBF seviyelerinin faz 1'de JAK-STAT (Janus kinaz) sinyal yolağını aktive ettiği ve bu sinyal yolağının EPO seviyelerini düşürerek fizyolojik retina damar gelişimini geciktirdiği belirtilmiştir. Yine bu çalışmada, erken postnatal dönemde intrapeitoneal yoldan verilen JAK-STAT kinaz 2 inhibitörü AG490 veya EPO'nun faz 1'deki rat PR'de fizyolojik retina damarlanmasını aktive ettiği gösterilmiştir.⁵⁴ Yapılan araştırmalar sonucunda JAK-STAT sinyal yolağının, PR gelişiminde hastalığın hem 1. hem de 2. fazında etkili olduğu gösterilmesine rağmen JAK-STAT sinyal yolağının ana görevinin retina tabakasındaki fotoreseptörleri ışık hasarından korumak olduğu bu yüzden tüm yolağın tamamen inhibe edilemeyeceği, yolda nokta hedef alınarak inhibisyonun gerçekleştirilmesi için çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.⁵⁵

2. Eritropoetin (EPO)

EPO, retina, fetüs karaciğer ve erişkin böbrek dokularından salınan kemik iliğinde eritrosit yapımını, nöronlarda ve vasküler hücrelerde apoptozis ve anjiogenezisi kontrol eden bir büyüme faktörüdür.⁵⁶ İn vitro ve in vivo çalışmalarda, retinada hipoksi durumunda VEBF'den bağımsız olarak EPO seviyelerinin yükseldiği, PR'de hem Faz 1'deki normal retinal anjiogenezde hem de Faz 2'deki yeni damar oluşumunda (İVNV) önemli rol oynadığı gösterilmiştir.⁵⁷

EPO kendi reseptörüne (EPOR) bağlanır ve bu yapı hematopoez sürecinde JAK-STAT sinyal yolağını aktive eder. Aktive haldeki EPOR kompleksi ayrıca β -common reseptörüne bağlanarak akut inme ve inflamasyon durumunda doku koruyucu faktörü oluşturarak dokuları hasara karşı korur. Deneysel Rat OIR modelinde β common reseptörün fazla aktive olmadığı, fakat seviye ve aktivasyonları artmış EPOR ve VEBFR2'nin arasındaki etkileşimin vasküler endotel hücrelerde STAT3 reseptörlerini aktive ederek Faz 2'de İVNV gelişimine neden olduğu gösterilmiştir.⁵⁸

Bazı YDYBÜ'lerde prematüre bebeklerde gelişen anemi rekombinant insan EPO (rhEPO) ile tedavi edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, prematüre bebeklerde rhEPO tedavisinin, eşik evrede lazer tedavisi gerektiren PR gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.⁵⁹

Preterm doğum sonrası ‘faktör eksikliği’ ve prematüre retinopatisi

1. İnsülin- benzeri büyüme faktörü (IGF-1)

Prematüre doğumda materno-fetal ilişkinin aniden kesintiye uğramasıyla ortaya çıkan plasental kaynaklı IGF-1'in ve fetüste metabolik aktiviteyi düzenleyip kontrol eden faktörlerin eksikliği infantta serum IGF-1 seviyelerinde ani düşüşe neden olur. Fetüs ya da bebeğin karaciğerinde IGF-1 salınımı tamamen besin desteği ve matüritenin seviyesine bağlıdır.⁶⁰

IGF-1 tüm gebelik süresi boyunca bilhassa 3. trimester döneminde fetüsteki büyümeyi sağlar ve IGF-1 seviyeleri gebelik ilerledikçe hem anne hem de fetüs kanında yükselir. Postnatal dönemde yetersiz beslenme, enfeksiyon ve artmış stress IGF-1 seviyelerinde azalmaya neden olur.⁶¹

Yapılan deneysel çalışmalarda IGF-1 seviyelerindeki azalmanın PR gelişiminde önemli rolü olduğu, hastalığın her iki fazın da gelişimine etkisi olduğu gösterilmiştir.^{62,63}

IGF-1 vasküler endotel hücrelerin Akt ve MAP kinaz yolağı aracılığı ile çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlayan maksimum VEBF aktivitesi için gerekli anahtar bir faktördür.⁶⁴ Vasküler gelişimin ana faktörlerinden biri olan IGF-1'in prematüre infantlarda düşük seviyede kalması, PR'nin 1. Fazında görülen yetersiz damar gelişiminin açıklayıcı bir nedeni olarak görülmektedir. Bu görüş, deneysel olarak fare yavrularının aç bırakılıp yüksek oksijene maruz kaldıkları OIR modelinde, erken dönemde dışardan IGF-1 takviyesinin fetüs büyümesinde artışa nede ve PR gelişimindeki azalmaya neden olduğu gösterilerek desteklenmiştir.⁶⁵ Ayrıca yapılan diğer çalışmalar sonucunda düşük IGF-1 seviyelerinin VEBF seviyelerini direkt olarak etkilemediği, VEBF aracılı MAP kinaz ve Akt yolak aktivasyonunda azalmaya neden olarak vasküler gelişimi etkilediği gözlenmiştir.^{66,67} Preterm infantlardaki düşük serum IGF-1 seviyeleri PR'nin şiddeti ile direkt olarak korelasyon gösterirken, aynı zamanda baş çevresi ölçümü ile gösterilen yetersiz beyin gelişimine neden olmaktadır.^{68,69}

2. Uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri (Omega-3 ve Omega-6) ve diğer aminoasit ve vitaminler

Özellikle gebeliğin 3. trimesterinde anneden bebeğe çok fazla miktarda esansiyel yağ asit transferi gerçekleşir. Retina yapısındaki omega-3 dokozahekzaenoik asit yapısında iken (DHA), omega-6 araşidonik asit (AA) yapısındadır. Bu iki yapının seviyeleri arasındaki dengenin retinada damar ve nöron gelişimi için önemli olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Çok düşük doğum haftasına sahip prematürelerde intravenöz olarak verilen total parenteral nutrisyon (TPN) omega-3 içermediği için, deneysel hayvan modellerinde PR gelişimini önleyici etkisi olduğu görülen esansiyel yağ asitlerinde eksikliğe yol açmaktadır. Yine deneysel modellerde, PR'nin faz 2 aşamasında dışardan verilen total yağ asitlerinin %2'sini omega-3'ün oluşturduğu izokalorik diyetle, omega-6'dan zengin diyet etkisinin karşılaştırıldığı çalışmada omega-3 alımının faz 2'deki damar kaybı oranını ve yeni damar oluşumunu önemli derecede azalttığı gösterilmiştir.

Bu etkiyi omega-3 takviyesi ile damar kaybından sonraki dönemde tekrar normal damar gelişiminin artırılması ve aynı zamanda retina dokusundaki inflamasyonun baskılanarak yeni damar oluşumunun direk olarak engellenmesi aracılığıyla gösterdiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada nöroprotektin D1, resolvin D1 ve E1, 4 HDHA gibi omega-3 metabolitlerinin takviyesi ile de yeni damar oluşumunun engellendiği belirtilmiştir.^{43,70-71}

Rat modellerinde yapılan çalışmalarda C ve E vitamin takviyesinin faz 1 PR aşamasında normal retina vaskülarizasyonunu arttırdığı, Faz 2 PR aşamasında verilen dipeptid arjinil-glutaminin farelerin %82'sinde VEBF seviyelerini baskılayarak neovaskülarizasyonlarda gerilemeye neden olduğu gösterilmiş olup, amino asit eksikliğinin yüksek oksijenin tetiklediği PR gelişimine katkısı olabileceği sonucuna varılmıştır.^{72,73}

D- RİSK FAKTÖRLERİ

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda PR gelişimi için belirlenen risk faktörleri 2 ana grupta tanımlanmıştır.⁷⁴

1. Prenatal faktörler: Doğumda, hasar mekanizmalarına karşı hassas olan retina dokusunda tamamlanmamış nörovasküler gelişimin derecesini yansıtır.

a. Doğum haftası

b. Doğum ağırlığı

2. Postnatal faktörler: Preterm doğumda plasenta aracılığı ile elde edilen besin maddelerinin özellikle 3. Trimester döneminde aniden kesilmesi ve bu maddelerin dışardan karşılanamaması nedeni ile doğum sonrası normal vasküler gelişimin tekrar başlaması engellenmiş olur.

- Yüksek ve değişken seviyelerde oksijene maruz kalınması.
- Maternal-Fetal ilişkinin kesintiye uğraması sonucu; besin desteğinin kaybı sonucu metabolik ihtiyacın artması ve IGF-1 ve diğer büyüme faktörlerinin kaybı ile postnatal dönemde yetersiz kilo alımı ve büyüme

Her iki dönemde yer alan risk faktörlerin ayrı ayrı incelediğinde;

1. Oksijen

YDYBÜ'lerinde verilen yüksek seviyedeki oksijen destek tedavisinin PR gelişiminde önemli bir yere sahip olduğunun belirlenmesinden bu yana yapılan tüm çalışmalarda deneysel olarak PR tablosu oluşturmak için yüksek oksijen seviyeleri kullanılmıştır. Oksijen seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmaların sonucunda, erken postnatal dönemde hangi oksijen seviyesinin mortaliteyi engellediği yada hangi seviyenin PR'nin 1. Fazındaki damar kaybını engellediği halen net olarak ortaya konamamıştır. PR gelişiminde hastalığın hangi fazında ve farklı doğum haftasına sahip bebeklerde kullanılacak en uygun oksijen saturasyonunun ne olduğu halen bilinmemesine rağmen hiperoksinin, hastalığın 1. Faz'ına kıyasla, 2. Faz boyunca daha farklı ve daha önemli etkilere sahip olduğu bilinmektedir.¹²

Pulse oksimetri ile ölçülen (SpO₂) oksijen satürasyonunun PR'yi nasıl etkilediği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çok merkezli, randomize ve çift-kör özelliklerine sahip bu çalışmalardan en önemlileri aşağıda sunulmuştur.

İlk olarak 1994-1999 yılları arasında yapılan ve 2000 yılında ilk sonuçları yayınlanan 'eşiköncesi PR için ek terapötik oksijen' (STOP-ROP) çalışmasında bir veya iki gözünde eşiköncesi evrede PR olan ve oksijen destek tedavisi alan olguların oksijen satürasyon oranı bir grupta %96-%99 SaO₂ arasında, diğer grupta geleneksel olarak %89-%94 SaO₂ seviyeleri arasında olacak şekilde ayarlanmıştır. Düşük oksijen satürasyonunun PR'nin eşik evreye doğru ilerleme oranını azaltıp azaltmayacağını anlaşılmaması için yapılan bu çalışma sonucunda; PR'nin eşik evreye doğru ilerlemesi açısından gruplar arasında herhangi bir fark saptanamamıştır.⁷⁵

2002-2004 yılları arasında yapılan 'Çok düşük doğum haftasına sahip yenidoğanlar' (ELGAN) çalışmasında, kan gazı analizlerinde yüksek PaO₂ ve PCO₂ basıncının ve düşük pH'ın zone 1'deki PR ve şiddetli evredeki PR görülme oranını arttırdığı belirtilmiştir.⁷⁶

2005-2009 yılları arasında yapılan 'Surfaktan, pozitif hava basıncı, pulse oksimetri randomize çalışmasında' (SUP-PORT) oksijen satürasyonu %85-%89 veya %91-%95 olarak hedeflenen iki grup arasında; hastaneden taburcu olmadan önceki dönemde düşük oksijen satürasyonu alan grupta ölüm oranının daha fazla olduğu, hayatta kalan infantlar arasında ise düşük oksijen satürasyonu alan grupta şiddetli PR gelişiminin daha az olduğu (%8,6 ya %17,9; RR, 0,52; p < 0,001), devamlı pozitif hava basıncı alan bebeklerde ise akciğer ile ilgili problemlerin daha fazla olduğu gözlenmiştir.^{77,78}

2006-2011 yılları arasında 'Hedeflenmiş oksijen satürasyonunun faydaları' (BOOST-II) çalışmasında SUPPORT çalışması ile aynı oksijen satürasyonu kullanılmış ve yüksek oksijen satürasyonu olan grupta hayatta kalma oranının diğer gruba göre oldukça yüksek seviyede olduğunu göstermişlerdir.⁷⁹

Preterm infant doğduğunda, resüsitasyon sırasındaki yüksek oksijen konsantrasyonu arteriyel kandaki oksijen satürasyonunun (PaO₂) yükselmesine neden olur ve ≥80 mm Hg'nin üzerindeki PaO₂'nin yeni gelişmiş retina kapillerine zarar verdiğine inanılır. Daha sonraki dönemlerde anemi nedeni ile kan transfüzyonunun yapılması sonucu fetal-erişkin hemoglobin oranı düşer ve doku oksijenizasyonu değişir. Kalp hızı, kan akımı, PH, vücut ısısı ve anemi gibi durumlar oksihemoglobinin disosiyasyon eğrisinde kaymaya neden olarak dokuya ulaşan oksijen miktarını değiştirir. İşte bu dinamik nedenlerden dolayı preterm infantlarda doku oksijen seviyelerini tahmin etmek gerçekten imkânsızdır.⁸⁰

Sonuç olarak, PR'nin gelişmesini önleyen, pulmoner komplikasyonları azaltan, hayatta kalma oranını yükselten ve bilişsel gelişimi arttıran en uygun oksijen seviyeleri hala bulunamamıştır. Fakat tüm bunlara rağmen oksijen seviyesi ile ilgili ortak kanı hedef oksijen satürasyonunun %90'nın altında olmaması yönündedir.⁸¹

2. Doğum haftası ve Doğum ağırlığı

Düşük doğum haftası ve doğum haftasına göre düşük doğum ağırlığı PR'nin en önemli majör risk faktörleridir.⁸² Her iki faktör retinada nöronal ve vasküler immatüritenin yaygınlığını ve ağırlığını belirler.

Preterm bir bebeğin doğum ağırlığı, doğum haftasına göre uygun sınırlar aralığında ise (>50 persentil) bu düşük doğum ağırlığı PR gelişimi için bağımsız bir risk faktörü değildir. Doğum haftasına göre bebeğin gelişim veya ağırlık açısından geride olması ise artan PR gelişimi için birer risk faktörüdür.^{83,84}

Doğum haftasına göre PR gelişim sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olup bu sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.^{13-15,17,18}

Yapılan bu çalışmalar PR gelişimi için farklı oranlar vermesine rağmen, tüm çalışmaların sonucunda doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça, hem genel PR hem de şiddetli PR'nin görülme sıklığının arttığı gözlemlenmektedir.

3. Diğer risk faktörleri

Fungal enfeksiyonlar başta olmak üzere yenidoğan döneminde görülen enfeksiyonlar PR gelişimi için birer risk faktörüdür.^{85,86} Yeni doğanda geç dönemde gözlenen bakteriyemi ise şiddetli PR gelişimi için bir risk faktörüdür. Annede gözlenen koryoamniyonit gibi plasental kaynaklı enfeksiyonlar hiperoksi ile sinerjistik olarak hareket ederek sistemik inflamasyonun artmasına ve dolayısıyla PR gelişimine zemin hazırlar.⁸⁷⁻⁹⁰

Kan transfüzyonunun PR gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceği belirtile de klinik çalışmalar sonucunda bu bağlantı tam olarak kanıtlanamamıştır.^{91,92} Son yıllarda yapılan çalışmalarda mekanik ventilasyon ve kan transfüzyonunun da tıpkı düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, çoğul gebelik ve erkek cinsiyet gibi tedavi gerektiren şiddetli PR gelişimi için bağımsız birer risk faktörü olduğu net olarak ortaya konmuştur.⁹³

Anemi nedeni ile retina damarlarında tortuosite artışı meydana gelmektedir ve tortuosite artışı ile aneminin şiddeti arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir.⁹⁴ Anemi nedeni ile eritrosit süspansiyonu verilen olgularda hematokrit ve kan volumünün aniden yükselmesi retinanın vasküler yapılarında dolgunluk artışı gözlenebilir.⁹⁴ Bu durum; daha önceden var olan artmış tortuosite ile beraber PR'de görülen artı (plus) hastalığının yanlış pozitif olarak yorumlanmasına sebep olabilir.

Tablo 2: Doğum ağırlıklarına göre prematüre retinopatisi görülme sıklığı.

DA	Baş ve ark., ¹³	Özcan PY ve ark., ¹⁴	Öner ve ark., ¹⁵	Demir ve ark., ¹⁸	Hanedar ve ark., ¹⁷
≤1000 g	%56	%53	%89	%74	%30.8
1000-1250 g	%44	-	%28	%55	%45
1250-1500 g	%30	%26	%19.4	%39	%36
> 1500 g	%15.5	%23	%5.8	%31	%15.4

Bu nedenle muayene öncesi bebekte anemi ve kan desteği durumunun sorgulanması bu açıdan önemli bir püf noktası olarak gözükmektedir.

Bunların yanına ek olarak düşük serum IGF-1 düzeyi, doğum sonrası kilo alımının düşük olması, apne, vitamin E eksikliği, hiper-hipokapni, intraventriküler hemoraji, hipoksi, parlak ışık, laktik asidoz, erken eritropoetin kullanımı gibi birçok faktörün PR gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.⁹⁵

SONUÇ

Prematüre retinopatisi, yüksek oksijen seviyeleri dahil bir çok risk faktörünün etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Aynı bölgelerdeki YDYBÜ'lerinde PR görülme insidanslarının farklılığı bölgenin sosyoekonomik durumu, YDYBÜ imkanlarındaki farklılıklardan ortaya çıktığı düşünülmektedir. Düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftası hastalık gelişiminde rol oynayan ana iki risk faktörüdür. Patogenezi bir çok risk faktörü tanımlanmış olmasına rağmen hangi risk faktörünün ne derecede etki olduğu henüz net olarak ortaya konamamıştır. Hastalığın hem demarkasyon hattının oluşumunda hem de demarkasyon hattındaki fibrovasküler doku gelişiminde rol oynayan ana faktör vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEBF). Patogenezi yer alan faktörler ortaya çıkarıldıkça tedavi ve/veya hastalık oluşumunu önleyici tedbirler için yeni hedeflerin belirleneceği umudu da gittikçe artmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: (1) preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
2. Niranjana HS, Benakappa N, Reddy KR, et al. Retinopathy of Prematurity-Promising Newer Modalities of Treatment. *Indian Pediatrics*. 2012;49:139-43.
3. Patz A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1968;66:940-985.
4. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. 1954;38:397-432.
5. Gergely K, Gerinec A. Retinopathy of prematurity—epidemics, incidence, prevalence, blindness. *Bratisl Lek Listy*. 2010;111:514-7.
6. Fleck B. *Ophthalmology*. In: Rennie JM, ed. *Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology*. 5th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2012:837-848.
7. Askin DF, Diehl-Jones W. Retinopathy of prematurity. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2009;21:213-33.
8. Quimson SK. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis and Current Treatment Options. *Neonatal Netw*. 2015;34:284-7.
9. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95.
10. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, et al. GAPPs Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:S1
11. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO, UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379:2151-61.
12. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382:1445-57.
13. Bas AY, Koc E, Dilmen U; ROP Neonatal Study Group. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1311-4.
14. Özcan PY, Con R, Celik HT. [Incidence, risk factors and treatment outcomes of retinopathy of prematurity in the southeastern Anatolian region province of Şanlıurfa in Turkey]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2015;35:240-7.
15. Öner A, Özkırış A, Güneş T. [Retinopathy of prematurity: screening results for 2 years]. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005;27:104-9.
16. Özcan E, Yenice Ö, Kazoğlu H, et al. [The incidence and risk factors that play role in development of retinopathy of prematurity in premature babies]. *Ret-Vit* 2006;14:127-32.
17. Hanedar A, Göncü T, Adıbelli FM, et al. [Screening And Treatment Results Of Retinopathy Of Prematurity]. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty)*. 2015;12: 274-280.
18. Demir S, Yücel ÖE, Niyaz L, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in the middle Black Sea region of Turkey over a 10-year period. *J AAPOS* 2015;19:12-5.
19. Austeng D, Källén KB, Ewald UW, et al. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1315-19.
20. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;115:1289-98.
21. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc U K*;68:137-180.
22. Chan-Ling T, McLeod DS, Hughes S, et al. Astrocyte-endothelial cell relationships during human retinal vascular development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2020-32.
23. McLeod DS, Hasegawa T, Prow T, et al. The initial fetal human retinal vasculature develops by vasculogenesis. *Dev Dyn* 2006;235:3336-47.
24. 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.
25. Bai Y, Ma JX, Guo J, et al. Müller cell-derived VEBF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol* 2009;219:446-54.
26. Jiang Y, Wang H, Culp D, et al. Targeting Muller cell-derived VEBF164 to reduce intravitreal neovascularization in the rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:824-31.
27. Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology* 2011;100:343-53.
28. Hartnett ME. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122:200-210.
29. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:101-11.
30. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med*. 2012;367:2515-2526.
31. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res* 1994;36:724-31.
32. Penn JS, Henry MM, Wall PT, et al. The range of PaO₂ variation determines the severity of oxygen induced retinopathy in newborn rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:2063-70.
33. Wang H, Smith GW, Yang Z, et al. Short hairpin RNA-mediated knockdown of VEBFA in Muller cells reduces intravitreal neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Am J Pathol* 2013;183:964-74.
34. Wang H, Yang Z, Jiang Y, et al. Quantitative analyses of retinal vascular area and density after different methods to reduce VEBF in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:737-44.
35. Luty GA, McLeod DS, Bhutto I, et al. Effect of VEBF Trap on normal retinal vascular development and oxygen-induced retinopathy in the dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4039-47.
36. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17:26-29.
37. Madan A, Penn JS. Animal models of oxygen-induced retinopathy. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2003;8:d1030-43.
38. Chen J, Connor KM, Aderman CM, et al. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest*. 2008;118:526-33.
39. Chen J, Connor KM, Aderman CM, et al. Suppression of retinal neovascularization by erythropoietin siRNA in a mouse model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1329-35.
40. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:905-09.
41. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1219-28.

42. 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.
43. Connor KM, Sangiovanni JP, Löfqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3- polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007;13:868–73.
44. 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 USA*. 1995;92:10457–61.
45. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:782–92.
46. Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodeling. *Cardiovasc Res*. 2010;86:236–42.
47. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5177–82.
48. Budd S, Byfield G, Martiniuk D, et al. Reduction in endothelial tip cell filopodia corresponds to reduced intravitreal but not intraretinal vascularization in a model of ROP. *Exp Eye Res*. 2009;89:718–27.
49. Geisen P, Peterson LJ, Martiniuk D, et al. Neutralizing antibody to VEGF reduces intravitreal neovascularization and does not interfere with vascularization of avascular retina in a rat model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis*. 2008;14:345–57.
50. McCollm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* [serial online] 2004;10:512–20.
51. Hartnett ME. Studies on the pathogenesis of avascular retina and neovascularization into the vitreous in peripheral severe retinopathy of prematurity (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2010;108:96–119.
52. Budd S, Byfield G, Martiniuk D, et al. Reduction in endothelial tip cell filopodia corresponds to reduced intravitreal but not intraretinal vascularization in a model of ROP. *Exp Eye Res* 2009;89:718–27.
53. Hartnett ME, Martiniuk D, Byfield G, et al. Neutralizing VEGF decreases tortuosity and alters endothelial cell division orientation in arterioles and veins in a rat model of ROP: relevance to plus disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3107–14.
54. Wang H, Byfield G, Jiang Y, et al. VEGF-mediated STAT3 activation inhibits retinal vascularization by down-regulating erythropoietin expression. *Am J Pathol*. 2012;180:1243–53.
55. Ueki Y, Wang J, Chollangi S, et al. STAT3 activation in photoreceptors by leukemia inhibitory factor is associated with protection from light damage. *J Neurochem*. 2008;105:784–96.
56. Stone J, Chan-Ling T, Pe'er J, et al. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:290–9.
57. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5177–82.
58. Yang Z, Wang H, Jiang Y, et al. VEGFA activates erythropoietin receptor and enhances VEGFR2-mediated pathological angiogenesis. *Am J Pathol* 2014;184:1230–9.
59. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD004865.
60. Fowden AL. The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta*. 2003;24:803–12.
61. Demendi C, Börzsönyi B, Nagy ZB, et al. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, 2 (IGF-1, IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in human placenta from preterm deliveries: influence of additional factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;160:40–44.
62. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science*. 1997; 276:1706–9.
63. Hellström 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.
64. Smith LE, Hard AL, Hellström A. The biology of retinopathy of Prematurity: How Knowledge of Pathogenesis Guides Treatment. *Clin Perinatol* 2013;40:201–214
65. Stahl A, Chen J, Sapieha P, et al. Postnatal weight gain modifies severity and functional outcome of oxygen-induced proliferative retinopathy. *Am J Pathol*. 2010;177:2715–23.
66. 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.
67. Löfqvist C, Chen J, Connor KM, et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:10589–94.
68. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics*. 2006;117:1930–8.
69. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A, et al. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1129–35.
70. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:5177–82.
71. Sapieha P, Stahl A, Chen J, et al. 5-Lipoxygenase Metabolite 4-HDHA Is a Mediator of the Antiangiogenic Effect of {omega}-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Sci Transl Med*. 2011;3:69ra12.
72. Penn JS, Tolman BL, Bullard LE. Effect of a water-soluble vitamin E analog, Trolox C, on retinal vascular development in an animal model of retinopathy of prematurity. *Free Radic Biol Med*. 1997;22:977–84.
73. Neu J, Afzal A, Pan H, et al. The dipeptide Arg-Gln inhibits retinal neovascularization in the mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3151–5.
74. Wikstrand MH, Hard AL, Niklasson A, et al. Maternal and neonatal factors associated with poor early weight gain and later retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2011;100:1528–33.
75. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:295–310.
76. Hauspurg AK, Allred EN, Vanderveen DK, et al. Blood gases and retinopathy of prematurity: The ELGAN Study. *Neonatology*. 2011;99:104–11.
77. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362:1959–69.
78. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *N Eng J Med*. 2010;362:1970–9.
79. Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Eng J Med*. 2011;364:1680–82.
80. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2013;17:229–34.
81. Askie LM. Optimal oxygen saturations in preterm infants: A moving target. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:188–92.
82. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, et al. for the Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005; 115:990–96.
83. Austeng D, Blennow M, Ewald U, et al. The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr*. 2010; 99:978–92.
84. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, et al. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94:F193–95.
85. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998; 101(4 Pt 1):654–7.
86. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, et al. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 2006; 26:23–30.
87. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:26–9.
88. Chen M, Cutil A, McCabe F, et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2011; 99:125–32.
89. Mitra S, Aune D, Speer CP, et al. Chorioamnionitis as a risk factor for Retinopathy of Prematurity: A systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2014;105:189–199.
90. Dammann O. Inflammation and retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2010; 99:975–77.
91. Halimic JA, Zvizdic D, Halilovic EA, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in premature born children. *Med Arh*. 2015;69:409–413.
92. Thomas K, Shah PS, Canning R, et al. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8:135–8.
93. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, et al. Neonatal Risk Factors for Treatment-Demanding Retinopathy of Prematurity: A Danish National Study. *Ophthalmology*. 2016 ;123:796–803.
94. Aisen ML, Bacon BR, Goodman AM, et al. Chester EM. Retinal abnormalities associated with anemia. *Arch Ophthalmol*. 1983;101:1049–52.
95. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, eds. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.