T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREMATÜRE RETİNOPATİSİNİN BEYİN TÜREVLİ NÖROTROFİK FAKTÖR, VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ, HİPOKSİYLE İNDÜKLENEN FAKTÖR-2 ALFA VE NİTRİK OKSİT SENTAZ GEN POLİMORFİZMLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Serdar İLGÜY

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2020

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREMATÜRE RETİNOPATİSİNİN BEYİN TÜREVLİ NÖROTROFİK FAKTÖR, VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ, HİPOKSİYLE İNDÜKLENEN FAKTÖR-2 ALFA VE NİTRİK OKSİT SENTAZ GEN POLİMORFİZMLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Serdar İLGÜY

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Haluk Hüseyin GÜRSOY

ESKİŞEHİR
2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Serdar İLGÜY'e ait "Prematüre Retinopatisinin Beyin Türevli Nörotrofik Faktör, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Hipoksiyle İndüklenen Faktör-2 Alfa ve Nitrik Oksit Sentaz Gen Polimorfizmleri ile İlişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih :

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Tülay ŞİMŞEK
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. H. Hüseyin GÜRSOY
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Ahmet Ali YÜCEL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …/…/2020 Tarih ve …/… Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özkan Alataş
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresi içerisinde, Göz Hastalıkları Uzmanı olmamda büyük emeği olan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kapsamındaki tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlanmasında büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Haluk Hüseyin GÜRSOY olmak üzere, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tülay ŞİMŞEK'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM'a, Prof. Dr. Hüsnü Hikmet BAŞMAK'a, Prof. Dr. Ahmet ÖZER'e, Prof. Dr. Nazmiye EROL'a, Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Değer BİLGEÇ'e ve Dr.Öğr.Üyesi Eray Atalay'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji Bilim Dalı ve Tıbbi Genetik ABD öğretim üyelerine ve birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

İlgüy, S. Prematüre retinopatisinin beyin türevli nörotrofik faktör, vasküler endotelyal büyüme faktörü, hipoksiyle indüklenen faktör-2 alfa ve nitrik oksit sentaz gen polimorfizmleri ile ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Bu çalışma, Ocak 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında 75 hafif-orta düzeyde ROP gelişen ancak tedavisiz vaskülarizasyonu tamamlanan olgu kontrol grubu olarak, takipleri esnasında tedavi uygulanan 73 ciddi ROP olgusu tedavi grubu olarak çalışmamıza alındı. Genetik analiz için kan alınıp VEGF-A geninde 3 bölge, HIF-2α geninde 3 bölge, BDNF geninde 3 bölge, NOS geninde 2 bölge olmak üzere toplam 11 SNPs bölgesinin analiz sonuçları iki grup arasında karşılaştırıldı. İki grup doğum kilosu, doğum haftası, sistemik durumları, kaç gün yoğun bakım ünitesinde tedavi gördükleri, yoğun bakımda kaldıkları sürelerde gördükleri tedaviler açısından da karşılaştırıldı. 11 polimorfizm bölgesinden 8'inde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettik. Bu bölgelerden dördünde (rs2010963, rs3025039, rs13419896, rs2070744), mutant alellerin fazlalığının, ROP şiddetini artırarak olguların tedavi endikasyonu alması açısından risk artışına neden olduğunu gösterdik ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,022$, $p=0,004$). Diğer dört bölgede ise (rs833061, rs7929344, rs1867785, rs1868085) ise mutant alellerin varlığında, ROP kliniğinin daha hafif seyrederek, tedavi gerekmeden, kendiliğinden sonlanma ihtimalinin arttığını gösterdik ($p<0,001$, $p=0,019$, $p=0,017$, $p=0,017$). Sonuç olarak çevresel ve demografik faktörlerin yanında genetik analiz sonuçlarımıza göre genetik yatkınlığın, ROP kliniği ve seyri üzerinde etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızdaki rs2010963, rs3025039, rs13419896, rs2070744 polimorfizmlerinin, hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, genetik analiz, tek nükleotid polimorfizm

ABSTRACT

İlgüy, S. Relation to polymorphisms of brain derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, hypoxia inducible factor-2 alfa, and nitric oxide synthase gene by retinopathy of premature. Eskisehir Osmangazi University Medicine Faculty Department of Eye Diseases, Eskişehir, 2020. This study included 75 mild to moderate ROP between January 2018 and January 2020 but completed vascularization without treatment, and 73 severe ROP cases treated during their follow-up were included in our study. For genetic analysis, blood samples were taken and 3 regions in the VEGF-A gene, 3 regions in the HIF-2α gene, 3 regions in the BDNF gene and 2 regions in the NOS gene were analyzed between the two groups. The two groups were compared in terms of birth weight, birth week, systemic conditions, how many days they were treated in the intensive care unit and the treatments they received during their stay in the intensive care unit. We obtained statistically significant results in 8 of the 11 polymorphism regions. In four of these regions (rs2010963, rs3025039, rs13419896, rs2070744), we showed that the excess of mutant aleles increased the ROP severity, causing an increased risk for patients to receive treatment indications ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.022$, $p = 0.004$). In the other four regions (rs833061, rs7929344, rs1867785, rs1868085), we showed that ROP spontaneously regressed without treatment in the presence of mutant aleles ($p < 0.001$, $p = 0.019$, $p = 0.017$, $p = 0.017$). As a result, we think that genetic predisposition may have an impact on ROP severity according to our genetic analysis results as well as environmental and demographic factors. We have shown that the polymorphisms of rs2010963, rs3025039, rs13419896, rs2070744 in our study may be related to disease severity.

Keywords: Retinopathy of prematurity, genetic analysis, single nucleotide polymorphism

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prematüre Retinopatisi	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenez	4
2.4. Risk Faktörleri	4
2.4.1. Gebelik Yaşı ve Düşük Doğum Ağırlığı	5
2.4.2. Yüksek Oksijen Desteği ve Süresi	5
2.4.3. Bronkopulmoner Displazi ve Respiratuvar Distres Sendromu	6
2.4.4. Solunum Destek Cihazları Kullanımı	6
2.4.5. Sepsis	6

2.4.6. Kan Transfüzyonu 7

2.4.7. İntrakraniyal Kanama 7

2.4.8. Steroid Tedavisi 8

2.4.9. Surfaktan Tedavisi 8

2.4.10 Çoğul Gebelik 8

Sayfa

2.4.11. Genetik Polimorfizmler 8

2.5. Sınıflandırma 13

2.5.1. Zon (Yerleşim Yeri) 13

2.5.2. Evreleme (Vasküler Proliferasyon Derecesi) 14

2.5.3. Arka Kutuptaki Vasküler Anormallikler 18

2.5.4. Yayılım 22

2.6. Takip 22

2.7. Tedavi 25

2.7.1. Profilaktik Tedavi 26

2.7.2. Durdurucu Tedavi 26

2.7.3. Düzeltici Tedavi 29

2.7.4. Tedavi Sonrası Takip 31

2.8. Klinik Seyir 31

3. GEREÇ VE YÖNTEM 33

4. BULGULAR 36

5. TARTIŞMA 42

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 47

KAYNAKLAR 48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Angiotensin I-converting enzyme, anjiotensin 1-dönüştürücü enzim
AGA	Appropriate for gestational age, gestasyonel yaşa uygun doğum ağırlığı
AGT	Angiotensinogen gene, anjiotensinojen geni
AGTR1	Angiotensin II Receptor, Vascular Type 1; anjiotensin 2 reseptör, vasküler tip 1
Anti-VEGF	Anti vascular endothelial growth factor, anti vasküler endotelyal büyüme faktörü
APROP	Agresif posterior retinopathy of prematurity
ARNT	Aril hidrokarbon nükleer reseptör translokatörü
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor, beyin türevli nörotrofik faktör
BEAT-ROP	Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity
BPD	Bronkopulmoner displazi
CETP	Cholesteryl ester transfer protein, Kolesterol ester transfer proteini
CRYO-ROP	Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisi için kriyoterapi
DA	Doğum ağırlığı
ELGAN	Extremely low gestational age newborns
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
EPAS-1	Endothelial PAS domain Protein 1
EPO	Eritropoetin
EPOR	Eritropoetin reseptörü
ETROP	Early Treatment for Retinopathy of Prematurity, prematüre retinopatisi için erken tedavi

FEVR	Familial Exudative Vitreoretinopathy, ailesel eksudatif vitreoretinopati
FBGF	Fibroblast growth factor, fibroblast büyüme faktörü
GP1BA	Glycoprotein Ib-alpha, glikoprotein 1b-alfa
Gr	Gram
GY	Gebelik yaşı
HbF	Fetal Hemoglobin
HIF-1α	Hypoxia inducible factor-1 alfa, hipoksiyle indüklenen faktör-1 alfa
HIF-2α	Hypoxia inducible factor-2 alfa, hipoksiyle indüklenen faktör-2 alfa
HMOX-1	Heme oxygenase-1, hem oksijenaz-1
ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity, Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflaması
IGF-1/2	Insuline-like Growth Factor, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1/2
IHH	Indian hedgehog homolog
Light-ROP	Light Reduction for Preventing Retinopathy of Prematurity, Prematüre Retinopatisini Önlemek için Işığı Azaltma
LFK	Lazer fotokoagülasyon
MV	Mekanik ventilatör
NEK	Nekrotizan enterokolit
NOS	Nitric oxide synthase, nitrik oksit sentaz
OIR	Oxygen-induced retinopathy, oksijenin indüklediği retinopati
PM	Postmenstrüel
PaO_2	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PDGF	Platelet-derived growth factor, trombosit kaynaklı büyüme faktörü
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
ROP	Retinopathy of Premature, Prematüre Retinopatisi
Sema 3A/6A	Semaforin 3A/6A
SGA	Small for gestational age, gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı
SNP	Single nucleotide polymorphisms, tek nükleotid polimorfizmi
TBX5	T-Box Transcription Factor 5
VEGF	Vascular endothelial growth factor, vasküler endotelyal büyüme faktörü

VEGFR-1	Vascular endothelial growth factor receptor-1, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1
VEGFR-2	Vascular endothelial growth factor receptor-2, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2
VEGFR-3	Vascular endothelial growth factor receptor-3, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-3

ŞEKİLLER

		Sayfa
2.1	Prematüre retinopatisinde hastalığın yerleşim yeri (Zon)	14
2.2	Prematüre retinopatisinde üç boyutlu olarak zonlar	14
2.3	Demarkasyon hattı	15
2.4	Ridge veya kalkık kenar	15
2.5	Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon	16
2.6	Ekstafoveal retina dekolmanı (Evre 4A)	17
2.7	Fovea tutulumu olan subtotal retina dekolmanı (Evre 4B)	17
2.8	Evre 5 ROP dekolman biçimleri	18
2.9	Plus hastalık	19
2.10	Pre-plus hastalık	20
2.11	Agresif posterior retinopati (AP-ROP)	21
2.12	Prematüre retinopatisi izlem algoritması	25

TABLOLAR

		Sayfa
2.1	ROP risk faktörleri	5
2.2	İlk muayene zamanı	23
3.1	ROP genetik polimorfizmler	34
4.1	Çevresel ve demografik faktörler	37
4.2	VEGF-A rs2010963 polimorfizmi	38
4.3	VEGF-A rs3025039 polimorfizmi	38
4.4	VEGF-A rs833061 polimorfizmi	39
4.5	BDNF rs7934165 polimorfizmi	39
4.6	BDNF rs2049046 polimorfizmi	39
4.7	BDNF rs7929344 polimorfizmi	40
4.8	EPAS-1 rs1867785 polimorfizmi	40
4.9	EPAS-1 rs13419896 polimorfizmi	40
4.10	EPAS-1 rs1868085 polimorfizmi	41
4.11	NOS rs2070744 polimorfizmi	41
4.12	NOS rs1799983 polimorfizmi	41

1.GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP) prematüre bebeklerin retinalarında, tam gelişmemiş olan vasküler yapı zemininde gelişen bir hastalıktır. ROP'un klasik olarak, doğum haftası 32 haftanın altında, doğum tartısı 1500 gramdan düşük olan bebeklerde geliştiği bilinmektedir. Ancak daha büyük bebeklerde de ROP geliştiği bildirilmiştir (1). ROP gelişiminde kesin bilinen risk faktörleri; prematürite ve düşük doğum tartısı, kontrolsüz oksijen tedavisi ve eşlik eden sistemik hastalıklardır. Ancak tüm bu risk faktörlerinin varlığında bile, ROP olgularının önemli bir kısmında evre 2, bazen de evre 3 ROP hastalığının takiplerinde gerileme olduğu gözlenmiştir (2).

Bilinen risk faktörlerinin dışında genetik yatkınlığın da ROP hastalığının gelişimine ve şiddetine etki edebileceği öne sürülmüştür. Bunun dışında ROP'a benzer retina bulgularının görüldüğü bazı genetik hastalıkların varlığı da ROP'ta genetiğin araştırılması konusunda araştırmacılara yol göstermiştir. Bu hastalıkların kendine özgü fenotipik özellikleri olsa da ROP hastalığı ile karışabilir. Bu olguların kendine özgü genetik alt yapıları söz konusu olsa da, aynı gen lokuslarının ROP hastalığına yatkınlığı arttırabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3). ROP benzeri bulguların görüldüğü hastalıklar arasında "X'e bağlı ailesel eksudatif vitreoretinopati (FEVR)", "Norrie hastalığı" ve "Coats hastalığı" sayılabilir (4, 5).

ROP'ta genetik yatkınlığı destekleyen kısıtlı sayıda deneysel çalışma ve polimorfizm çalışması vardır. Genetik çalışmalarda 4 farklı yolak üzerinde durulmuştur. Bunlar nöron gelişimi, anjiyogenez, enflamatuar ve oksidatif yolaklardır (6). Nöron gelişim yolağı üzerine yapılan çalışmalarda BDNF geninde bazı polimorfizmler ile ciddi ROP gelişimi arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir. Ayrıca ciddi ROP olgularının serumunda BDNF azalmış olarak bulunmuştur. BDNF retina ve beyin dokusunda sinir gelişimi ile ilişkilidir. Anjiyogenez, enflamatuar ve oksidatif yolaklar incelendiğinde farklı genlerdeki polimorfizmler ile ROP arası ilişkiler araştırılmıştır. IHH, AGTR1, TBX5, CETP, GP1BA, NOS, EPAS-1 ve VEGF genlerindeki polimorfizmlerin ROP hastalığı gelişiminde etkili olabileceği öne sürülmüştür (7).

VEGF, ROP gelişiminde vasküler permeabilite artışı ve yeni damarların oluşmasında doğrudan rol oynar. 5 alt grubu vardır, VEGF-A en aktif ve en önemlisidir. Vasküler endotel hücre göçünü tetikler, damar lümeni gelişimini arttırır, nötrofiller

için kemotaktiktir. NO açığa çıkararak vazodilatasyona yol açar. Göz içine uygulanan bazı VEGF-A blokörlerinin ROP tedavisinde önemli bir yeri vardır. Tedavi tercihinde ve prognozun belirlenmesinde VEGF genindeki polimorfizmlerin yeri olabilir (8, 9). EPAS-1'de hipoksik ortamlarda stabilize olarak VEGF'i aktive ederek etki gösterir. Hem EPAS-1 hem de VEGF genleri hipoksi ile aktive olarak anjiyogenezde önemli rol oynarlar. EPAS-1 "knockout" farelerde ROP gelişmediğini gösteren literatür mevcuttur (10). NOS vasküler endotelde yer alarak anjiyogenezde rol oynar. Bebeklerde NOS genindeki farklılıklar oksijen tedavisine retina cevabını etkileyerek ROP gelişimine etki edebilir. Bu etki koruyucu veya tetikleyici olabilir (11).

Mevcut literatüre dayanarak, çalışmamızda BDNF (beyin türevli nörotrofik faktör), VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü), HIF-2α (hipoksiyle indüklenen faktör-2 alfa) ve NOS (nitrik oksit sentaz) genlerinde belirlediğimiz bölgeleri analiz etmeyi hedefledik. Farklı yolakların aynı olgularda değerlendirilmesi ve ülkemizde ilk kez bu kapsamda bir çalışma yapılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi, düşük doğum ağırlıklı, prematüre doğan bebeklerde görülen retinal damarların anormal gelişimine bağlı oluşan vazoproliferatif bir retinopatidir. Ülkemizde yenidoğan takibindeki gelişmeler, doğum ağırlığı (DA) çok daha küçük prematüre bebeklerin yaşama şanslarının artırmaktadır. Bu gelişmeler körlüğe neden olabilen ROP'u daha sık karşımıza çıkarmaktadır.

İlk kez 1942 yılında Amerika'da Terry ve ark. tarafından "Retrolental Fibroplazi" olarak tanımlanmıştır (12). Prematüre retinopatisinin anlaşılması için birçok çalışma yapılmıştır. Ashton ve ark. oksijen endükte retinopati çalışmasında hiperoksiye bağlı damar kaybı (Faz l) ve takiben hipoksiye bağlı vazoproliferasyon (Faz 2) mekanizmasını ortaya koymuştur (13).

Hastalığın uygun şekilde ve zamanında yapılan tedavilerle önlenebilir ve tedavi edilebilir olması en önemli özelliğidir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önlenebilir körlüklerin engellenmesi için yapılan VISION 2020 programında, hastalığın kontrol altına alınması özellikle vurgulanmıştır (14).

2.2. Epidemiyoloji

Prematüre retinopatisi gelişmiş ülkelerde 28 haftanın altında doğan pretermlerin sorunuyken, gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar ileri evre ROP geliştiği bildirilmektedir.

Türk Neonatoloji Derneği'nin 2014 yılındaki çok merkezli çalışmasında çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %8,2 saptanmıştır. Bu çalışmada gestasyonel yaşı 32 haftanın üstündeki bebeklerde ROP %13,3, ileri evre ROP binde 4 olarak bulunmuştur. Gestasyonel yaşı 32 hafta üstündeki 20 bebekte, DA >1500 gram olan 41 bebekte ve DA>2000 gram olan 3 bebekte ileri evre ROP bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları; ülkemizde DA ve GY daha büyük olan bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP geliştiğini göstermiştir (15).

2.3. Patogenez

Retina gebeliğin yaklaşık 16. haftasına kadar avaskülerdir. Gebeliğin 6. haftasında koroid damarları oluşmaya başlar ve avaskülarize retina alanlarını difüzyon yoluyla besler. Gebeliğin 15-18. haftasında fetusta retinal damarların gelişimi başlar. Retinal damarlar optik diskten perifere doğru gelişir. Bu gelişime endotelyal ve mikroglial hücreler (vasküler endotelyal hücre, astrosit, mikroglia, perisit ve amakrin benzeri hücreler) öncülük eder. Nazal retinada vaskülarizasyon yaklaşık 36. haftada tamamlanırken, temporal retinada 40. haftalarda vaskularizasyon tamamlanır. Bu nedenle prematüre bebeklerde doğum anında GY'ye göre değişen periferik avasküler zon görülmektedir. Retina vaskülarizasyonunun tamamlanması postmenstrüel (PM) 48-52. haftaya kadar uzayabilir (16).

Prematüre retinopatisinin patogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte iki aşamalı bir süreçte geliştiği düşünülmektedir. Faz 1'de, erken doğumla birlikte normal retina gelişimi kesintiye uğrar. Hiperoksiye bağlı olarak VEGF ve eritropoetinin (EPO) baskılanması, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) yokluğu, postnatal büyümenin iyi olmaması normal vasküler gelişimi inhibe ederek yeni gelişen retinal damarlardaki anjiyogenezis baskılanır (17). Faz 2'de, retina gelişimine devam eder fakat vaskülarizasyon yeterli olmadığı için oksijen ihtiyacını karşılayamaz ve hipoksik hale gelir (18). Hipoksinin indüklediği büyüme faktörlerinin (angiopontin, HIF-1α/HIF-2α, FBGF (fibroblast growth factor), VEGF, PDGF (platalet-derived growth factor), EPO) aşırı salınımına neden olur (19). Bu mediyatörlerin düzeylerindeki artış yeni damar (neovaskülarizasyon) oluşumunu tetikler. Permeabilitesi artmış anormal yeni damarlar gelişir. Yeni damarlar genellikle vasküler-avasküler retina sınırında oluşur. Yeni damarların çevresinde gelişen anormal fibrovasküler doku (ridge) zamanla traksiyona yol açar ve bazı vakalarda retina dekolmanı gelişir (16, 20).

2.4. Risk Faktörleri

Prematüre retinopatisinin gelişiminde en önemli risk faktörü gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığıdır (21). 28 haftadan erken doğan ve 1000 gramın altındaki bebeklerde ROP sıklığının daha fazla arttığı bilinmektedir (15). Diğer risk faktörleri tablo 2.1 de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. ROP risk faktörleri

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması
Oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu
Prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı
Hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni
Asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz
Bir haftadan uzun süren mekanik ventilatör tedavisi
İntrakraniyal kanama
Sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları
Bronkopulmoner displazi
Kan transfüzyon sayısı, kan değişimi
Hiperglisemi/insülin kullanımı
Hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuvar problemler
Çoğul gebelik

2.4.1. Gebelik Yaşı ve Düşük Doğum Ağırlığı

Doğum ağırlığı ve gebelik yaşının düşük olması birçok çalışmada ROP gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (22, 23).

CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında 750 gr altındaki bebeklerde %90, gestasyonel yaşı 27 haftadan küçük bebeklerde %83 oranında ROP geliştiği bildirilmiştir (24).

Yapılan diğer çalışmalarda, yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) olan yenidoğanlarda, yaşına göre uygun doğum ağırlığı (AGA) olan yenidoğanlara göre daha fazla ROP geliştiği bildirilmiştir (25, 26).

2.4.2. Yüksek Oksijen Desteği ve Süresi

ROP patogenezindeki diğer önemli faktörlerden birisi de prematüre yenidoğanlara yoğun bakım ünitelerindeki verilen oksijen tedavisi ve uygulama süresidir (27, 28). Morbiditeyi azaltmak amacıyla yaşamın ilk haftalarında verilen yüksek oksijen desteği ve oksijen saturasyonundaki dalgalanmalar ROP gelişme riskini artırmaktadır (28, 29). Kontrollü bir şekilde verilen verilen oksijen düzeyinin ölçülmesi ve kısıtlı tutulması mortaliteyi artırmadan ROP gelişimini anlamlı olarak azaltmıştır (30, 31).

Amerikan Pediatri Akademisi tarafından yayınlanan rehberlerde, PaO2'nin GY<32 hafta olan yenidoğan bebekler için oksijen satürasyonunu % 85-93 sınırlarında tutulmasını önermektedir (32).

2.4.3. Bronkopulmoner Displazi ve Respiratuvar Distres Sendromu

Bronkopulmoner displazi (BPD) ve hyalin membran hastalığı, Port ve ark. Tarafından 1354 preterm yenidoğan ile yaptığı çalışmada ROP için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (33).

Küçükevcilioğlu ve ark.'nın 119 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada respiratuvar distres sendromu (RDS) olan ve sürfaktan tedavisi alan yenidoğanlarda daha fazla sayıda ROP görülmüştür (34).

2.4.4. Solunum Destek Cihazları Kullanımı

Prematüre yenidoğanlarda solunum destek cihazı olarak kullanılan nCPAP (nasal continuous positive airway pressure) uygulama süresi uzun olan hastalarda daha fazla ROP görülmektedir (35, 36). Arima ve ark. 418 preterm yenidoğana uzun süreli CPAP uygulanmasının yüksek oranda tedavi gerektiren ROP ile ilişkili olduğunu göstermiştir (47).

Mekanik ventilasyon ile takip edilen prematüre yenidoğanlarda ROP sıklığının arttığı görülmüştür (37-39). Wang ve ark.'nın mekanik ventilasyon uygulanan 303 preterm bebek ile yapılan çalışmada, mekanik ventilasyonun ROP risk faktörleri içerisinde bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (23).

2.4.5. Sepsis

Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler enfeksiyona karşı özellikle hassastır. Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı azaldıkça prematüre bebeklerde enfeksiyon riskinde daha fazla artış gözlenmektedir. Postnatal enfeksiyon; yenidoğan komplikasyonları, uzun süreli hastanede yatış, morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (40). Yenidoğanların enfeksiyona ve inflamatuar mediatörlere maruz kalması ROP riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Büyük bir kohort çalışmasında, erken başlangıçlı sepsis gelişen bebeklerde ileri evre ROP riski artmıştır (41). ELGAN (Extremely low gestational age

newborns) çalışmasında, ROP için artmış risk öncelikle geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi ile ilişkili olarak gözlenmiştir (42). Yenidoğan sepsisi, ileri evre ROP için önemli bir risk faktörüdür (43-46). Sistemik mantar enfeksiyonu, koryoretinit ve ROP ile ilişkilendirilmiştir (47, 48).

2.4.6. Kan Transfüzyonu

Kan değişimi ve kan transfüzyonu yapılırken kullanılan erişkin tip hemoglobinin fetal hemoglobine göre dokulara daha yüksek oranda oksijen taşımaktadır. Buna bağlı olarak dokularda serbest radikal düzeyi artarak hasara yol açtığı ve ROP gelişimini hızlandırdığı bildirilmiştir (49-51). Kan transfüzyonu, prematüre yenidoğanlarda fetal hemoglabin (HbF) düzeyinin düşmesine neden olur. Stutchfield ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kan transfüzyonu ile HbF düzeyinin azaldığı, ROP saptanan yenidoğanlarda HbF düzeyinin daha düşük olduğu, yüksek HbF düzeyinin ROP'a karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (52).

Yeni bir kohort çalışmasında; ileri derece düşük doğum ağırlıklı 120 bebek, 30 gün boyunca takip edilmiş. Yapılan kan transfüzyon sayısının ROP gelişme riski ile korele olduğu saptanmıştır (53). Dani ve ark.'nın doğum ağırlığı <1.250 gram olan bebeklerde kan transfüzyon hacminin ROP ile ilişkili olduğunu göstermiştir (54). Bununla birlikte, Kirpa lani ve ark. (55), Brooks ve ark. (56), kan transfüzyonu ile ROP insidansı arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Valieva ve ark. ileri derece düşük doğum ağırlıklı 60 bebekte, ROP ile kan transfüzyonu arasında bir ilişki bulamamışlardır (57).

2.4.7. İntrakraniyal Kanama

Prematüre çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaklaşık intraventriküler hemoraji insidansının % 43 olduğu saptanmıştır. intraventriküler hemorajinin şiddeti ile ciddi ROP arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (58). Hungerford ve ark. IKK olan bebeklerin %78'inde ROP ve ROP'a bağlı kalıcı oküler sekel bildirmişlerdir (59). Ng ve arkadaşları, periventiküler lökomalazi ile birlikteliği olan evre 3 ROP ve daha ileri evre ROP olan bebeklerde, ortak etiyolojik faktörün hipoksi olduğunu göstermişlerdir (60).

2.4.8. Steroid Tedavisi

Prenatal dönemde steroid kullanımı ROP sıklığını ve ROP şiddetini belirgin azaltmaktadır. Postnatal dönemde bronkopulmoner displazi nedeniyle steroid kullanan prematüre retinopatili bebeklerde kriyoterapi ve lazer fotokoagulasyona giden vaka sayısının azaldığı ileri sürülmüştür (61).

2.4.9. Surfaktan Tedavisi

Çok düşük doğum ağırlıklı prematür bebeklerde surfaktan tedavisi ile yaşam oranları belirgin artış görülmüştür. Doğum ağırlığı 750-1000 gr arasında olan bebeklerin >%70'i, 1000-1250 gr arasında olanların yaklaşık % 90'ı yaşamaktadır (62). Yapılan çalışmalarda sürfaktan tedavisinin ROP sıklığını arttırmadığı desteklemektedir (63).

2.4.10. Çoğul Gebelik

Prematüre retinopatisinin gelişiminde pek çok etyolojik faktör tanımlanmış ve bu risk faktörlerinden birisi de çoğul gebeliktir. Yapılan çalışmalarda çoğul gebeliğin ROP'a neden olabileceği gibi prematüriteye ikincil de ROP ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (64, 65).

2.4.11. Genetik Polimorfizmler

Beyin Türevli Nörotrofik Faktör

BDNF geninden sentezlenen ve nörotrofin ailesinden bir büyüme faktörü olan beyin türevli nörotrofik faktör beyinde ve periferde bulunmaktadır. Nöron gelişiminde, canlılığında ve işlevlerinin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır.

BDNF'deki önemli SNPs'ler (Single nucleotide polymorphisms), 11.kromozomdaki intron içindedir ama SNP'lerin protein ekspresyonunu etkileyip etkilemediği hala bilinmemektedir. Ciddi ROP'larda BDNF seviyelerinin düşük olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (66-68). Ciddi ROP olgularında, BDNF beyin ve retinayı etkilemektedir. BDNF, nöronlar ve retina glia hücreleri için çok önemli bir faktördür. Gangliyon hücrelerinin gelişiminden sorumludur. Karanlıkta yetiştirilen farelerde BDNF düzeyi azalmaktadır (69). Karanlıkta yetiştirilen veya melanopsin kodlayan genden yoksun olan farelerde, ROP'a benzer vasküler patolojiler gösterilmiştir (70).

Melanopsin ganglion hücreleri için de önemlidir (71). Bu çalışmalar, retinal anjiyogenezde rolü olan ve erken doğumla ilgili streslerden etkilenebilecek bazı ganglion hücrelerinin olgunlaşmasında BDNF'nin rol oynayabileceği hipotezini ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte, ciddi ve ciddi olmayan ROP olgularını karşılaştıran analizlerde, BDNF kodlayan gendeki iki SNP rs7934165 ve rs2049046 ciddi ROP ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada yapılan başka bir analizde ciddi ROP ile ROP gelişmemiş ve ciddi olmayan ROP olguları karşılaştırmış ve ciddi ROP olgularında BDNF genindeki iki SNP rs7934165 ve rs2049046 anlamlı bulunmuştur (10).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Anjiyogenezde yer alan VEGF üzerinde en çok çalışılan moleküllerden biridir. VEGF, epitel hücrelerinin prolifeasyonunu uyarır ve neovaskülarizasyonu uyarır. VEGF'in anjiyogenezdeki rolünde protein kinaz reseptör familyasına ait VEGF reseptörü 1 (VEGFR-1, Flt-1) ve VEGF reseptörü 2 (VEGFR-2, KDR) sorumludur. VEGFR-2, VEGF'nin endotel geçirgenliği ve hücre proliferasyonu üzerindeki etkisine aracılık eder. VEGFR-1'in rolü tam olarak açıklanmamıştır, ancak deneysel çalışmalarda VEGFR-1 aktivasyonu, retina damarlarının oksijene bağlı hasarı engellediği gösterilmiştir (72).

VEGF damar endotelinde VEGF reseptör 1, 2 ve 3 olmak üzere farklı reseptörleri aktive eder. VEGFR-1 anjiyojenik özellikli, VEGFR-2 anormal damar oluşumundan sorumlu, VEGFR-3 ise hem anjiogenezis hem de lenfanjiogenez sürecinde önemli görevleri bulunmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda VEGF164 izoformu ve VEGFR2 aktivitelerindeki aşırı artış ROP'un hem 1. hem de 2. fazında önemli rolü olduğu görülmüştür (36).

VEGFR-2 sinyal yolağının inhibe edilmesi ile 2. fazda ortaya çıkan intravitreal neovaskülarizasyonda gerileme olduğu fakat bu inhibisyonun fizyolojik retinal damar gelişiminin de durmasına neden olarak retina dokusunda kalıcı avasküler alan gelişimine yol açtığı saptanmıştır.

VEGF geni (OMIM 192240) 6p12 kromozomu üzerinde bulunur. VEGF geninde 70'den fazla polimorfizm tanımlanmıştır (73). VEGF'in ROP ile ilişkili tek nük-

leotid polimorfizmleri (SNPs), 5' veya 3' UTR'de (untranslated region) olduğu bildirilmiştir. Bazı polimorfizmler VEGF üretimini değiştirebilir (74, 75). Yaygın bir polimorfizm olan VEGF-634 G/C (rs2010963) 5' UTR'de yer almaktadır (76). İki çalışma VEGF-634 G/C polimorfizminin ROP riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (77, 78).

Bugüne kadar yapılan dört çalışma ciddi ROP riski ile çeşitli VEGF polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Genetik polimorfizmlerin birçoğu muhtemelen klinik olarak sessizdir. Bu nedenle, elde edilen sonuçların klinik olarak anlamlı olması için genotiplendirme ile protein seviyelerinin ölçülmesi (fonksiyonel test) gereklidir.

Çeşitli çalışmalarla protein ekspresyonundaki değişikliklerle ilgili VEGF genindeki tek nükleotid polimorfizmlerini tanımlanmıştır (8, 79). VEGF 634 C/G SNP ve VEGF 936 C/T SNP'nin sırasıyla VEGF üretimini in vitro ve in vivo azalttığı gösterilmiştir (77).

Yapılan deneysel çalışmalarda artmış VEGF seviyelerinin Faz1'de JAK-STAT(Janus kinaz) sinyal yolağını aktive ettiği ve bu sinyal yolağının EPO (Eritropoetin) seviyelerini düşürerek fizyolojik retina damar gelişimini geciktirdiği belirtilmiştir. JAK-STAT sinyal yolağının inhibisyonu ile ROP'un hem 1. hem de 2. fazındaki patolojik özelliklerin gerilediği gösterilmesine rağmen JAK-STAT sinyal yolağının başlıca görevinin retina tabakasındaki fotoreseptörleri ışık hasarından korumak olduğu bu yüzden de tüm yolağın tamamen inhibe edilemeyeceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (52,53).

Hipoksiyle İndüklenen Faktör-2 Alfa (HIF-2α)

HIF-2α, diğer adıyla EPAS-1, insanlarda EPAS-1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Transkripsiyon faktörü ailesinde yer alır ve vasküler endotel hücrelerinde üretilir (80). EPAS-1 geni 15 ekson içerir ve 2p21 kromozom bölgesinde bulunur. EPAS-1, hipoksiye indüklenen faktör-1 alfa (HIF-lα)'ya benzer şekilde, hipoksi sırasında üretilir. Aril hidrokarbon nükleer reseptör translokatörü (ARNT) ile bir heterodimer oluşturur ve VEGF promotörü olarak görev yapar. Hiperoksi / normoksi modelini kullanarak yenidoğan farelerde ROP gelişimini değerlendiren bir çalışmada, HIF-2α(EPAS-1'in murin eşdeğeri) kodlayan genden yoksun fareler, kontrol fareleri ile karşılaştırıldığında retina neovaskülarizasyonunun olmadığı gözlenmiştir (81).

Ayrıca, eritropoetin (EPO) mRNA ekspresyonunun, vahşi tip farelere kıyasla önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. EPO'nun yakın zamanda proliferatif diyabetik retinopatide, retina anjiyojenik bir faktör olduğu ve ROP'a benzer retina bulguları olduğu gösterilmiştir (82, 83). Preterm bebekte bu gen içindeki polimorfizmler, EPAS-1'in aktivitesini değiştirmeye yatkın olabilir, VEGF ve EPO gibi anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunu arttırır.

Nitrik Oksit Sentaz (NOS)

Nitrik oksit retina ve koroidal kan akımının regülasyonundan sorumludur. Ayrıca endotelyal hücre migrasyonunu ve proliferasyonu stimüle eder (84). Yenidoğanlarda COX ve NOS enzim aktivitesi yüksektir ve oküler doku peroksidasyonuna yol açar (85). Oksidatif stres sırasında artmış COX aktivitesi prostaglandinleri (özellikle PGD2 ve PGE2), NO ve eNOS yapımını arttırarak oküler kan akımını ve dolayısıyla oksidatif stresi daha da arttırmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri, NO ile reaksiyona girerek reaktif nitrojen radikalleri (peroksinitrit, nitrojen dioksit, nitrojen trioksit) oluşturarak retinada mikrovasküler dejenerasyona neden olurlar (86). Ayrıca eNOS artışı retinal vasküler dejenerasyon yapmakta; hipokside görülen iNOS artışı ise fizyolojik retinal vaskülarizasyonu inhibe ederek preretinal neovaskülarizasyona yol açmaktadır (87).

Nitrik oksit sentaz endotelde NOS3 olarak bulunur. NOS3 geni 7q36 kromozomunda bulunur ve 29 ekson içerir. Çalışmalarda NOS3 geninin retinopati insidansı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (88). T-786C ve G894T, NOS3 geninde yaygın olarak çalışılan iki SNP'dir. T-786C polimorfizmi, NOS3 geninin promotör bölgesindedir ve G894T (Glu298Asp) SNP, genin eksonunda bulunan bir mutasyondur. Bu nedenle, NOS3 gen polimorfizmleri (T-786C ve G894T) ile ROP'nin duyarlılığı arasındaki ilişkiyi analiz eden çalışmada -786CC ve -786CT genotip frekanslarının, kontrol grubunda, ROP olgularından daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. NOS3 geninin -786C aleli ROP olgularında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ve ROP için koruyucu bir rol oynayabileceği düşünülmüştür (11). Bir başka çalışmada -786C alelinin ROP riskini artırabileceği saptamıştır. Ancak Rusai ve ark. T-786C SNP'nin ROP ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir(89). NOS3 geni G894T polimorfizminin ROP ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu, G894T alelinin ROP oluşumu için önemli bir risk faktörü

olduğunu gösteren önceki çalışmaya göre farklı sonuçlanmıştır(88). Bununla birlikte Azmy ve ark. G894T SNP'nin GG genotipinin diyabetik retinopati riskini artırabileceğini öne sürmüştür (90).

Diğerleri

EPO nöronlarda ve vasküler hücrelerde apopitozis ve anjiogenezisi kontrol eden bir büyüme faktörüdür. Retinada hipoksi durumunda VEGF'den bağımsız olarak EPO seviyelerinin yükseldiği, ROP'ta hem Faz 1'deki normal anjiogenezde hem de Faz 2'deki patolojik yeni damar oluşumunda önemli rol oynadığı belirtilmektedir. EPO kendi reseptörüne (EPOR) bağlanarak 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 (Oxygen-induced retinopathy) modelinde β common reseptörün fazla aktif olmadığı, fakat seviye ve aktivasyonları artmış EPOR ve VEGFR-2'nin arasındaki etkileşimin vasküler endotel hücrelerde STAT3 reseptörlerini aktive ederek Faz 2'deki intravitreal neovaskülarizasyon gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (60).

Semaforinler aksonların ilerlemesi ve yönlendirilmesinde etkili koruyucu bir protein ailesidir. Özellikle günümüzde ROP patogenezinde Semaforin 3 ana düzenleyici faktörlerden biridir. Semaforin 3A (Sema 3A)'nın iskemik alanda çoğalması vasküler bozulma sürecine katkıda bulunur ve yeni damar yapılarının vitreusa doğru ilerlemesi için kimyasal bir bariyer görevi görür. Sema 3A ve Sema 6A'nın farmakolojik inaktivasyonu hipoksik/iskemik retina dokusunda vasküler rejenerasyonda hızlanmaya, retinal fonksiyonlarda iyileşmeye, patolojik intravitreal neovaskülarizasyon yapılarında azalmaya neden olduğu, bu yapıların tekrar vaskülarizasyon sürecinde etkili olduğu, neovasküler yapıların vitreus içerisine doğru yanlış olarak yönlenmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak semaforinler vasküler gelişim ve retinada patolojik anjiogenezisi düzenlenmesi bakımından ROP'u önleyici tedavide yeni bir hedef konumundadır (61,62).

2.5. Sınıflandırma

Prematüre retinopatisinin sınıflandırılması 1984 yılında kabul edilen ve 1987 yılında geliştirilen Uluslararası Prematüre Retinopatisi Komitesi (ICROP) tarafından belirlenen kriterlere göre yapılmaktadır (91). 2005 yılında ICROP, uluslararası sınıflandırmayı düzeltmiş ve agresif posterior ROP (APROP), preplus hastalık ve zon I in sınırlarına açıklık kazandırmıştır ve günümüzde kullanılan son halini almıştır (92, 93).

ICROP sınıflandırması 4 klinik parametreyi içermektedir;

- Zon (Yerleşim yeri)
- Evre (Vasküler proliferasyon derecesi)
- Yayılım (Tutulum yeri)
- Arka kutupta vaskülarize ve avasküler retina sınırındaki retinopatinin evresi veya ciddiyeti

2.5.1. Zon (Yerleşim Yeri)

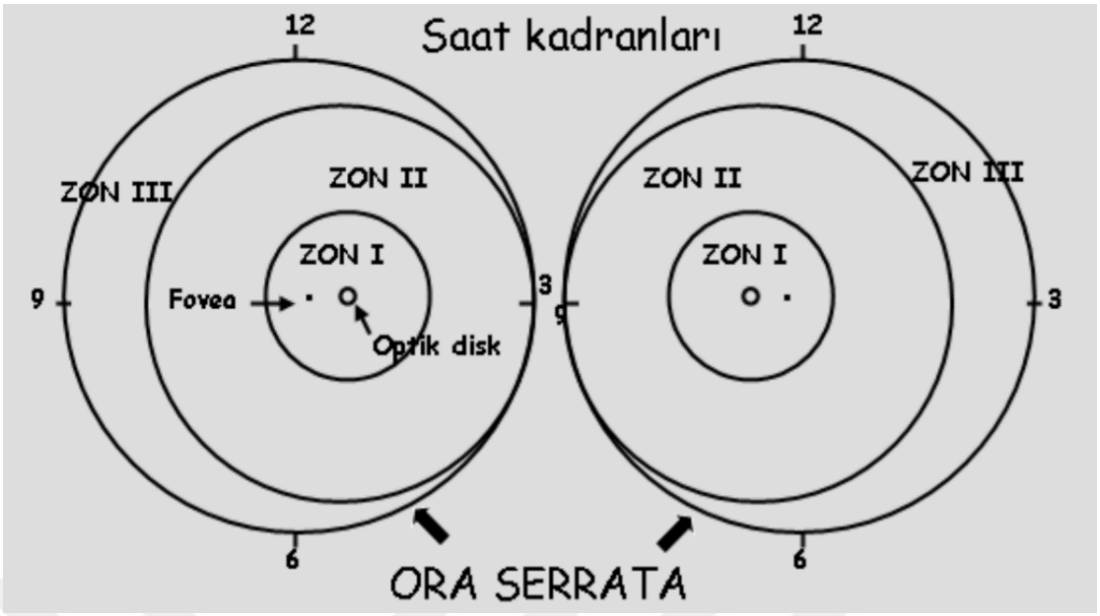
Retina, optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye ayrılarak hastalığın yerleşim yerini belirtmek için kullanılmaktadır (Şekil 2.1 ve Şekil 2.2).

Zon I (Arka Kutup, İç Bölge): Merkezi optik disk olan, optik diskten foveaya olan mesafenin iki katı yarıçapındaki 60º'lik bir alandır.

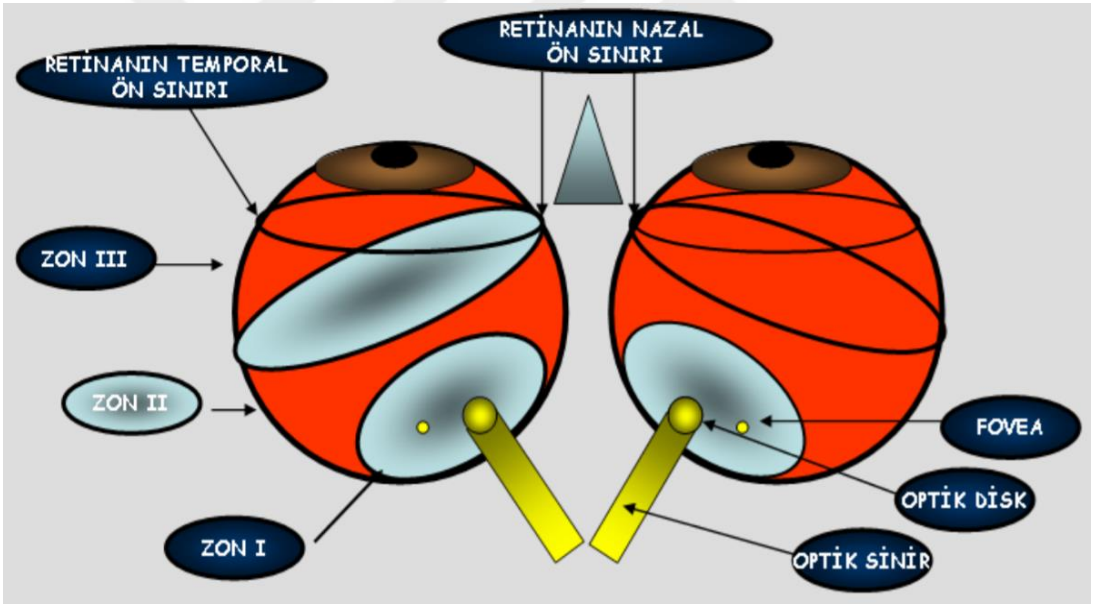
Zon II: Merkezi optik diskte olan, zon I dış sınırından başlayan ve nazalde ora serrataya tanjansiyel olarak geçen dairedir. Zon I periferik sınırından bir daire şeklinde nazalde ora serrataya temporalde ise anatomik ekvatora uzanan dairesel alandır.

Zon III: Zon II temporalinde kalan hilal şeklindeki alandır. En son vaskülarize olan ve optik diskten en uzakta olan bölgedir. Nazal retinada vaskülarizasyon ora serrataya kadar ilerlemiş, temporal retinada üçüncü bölgeye vaskülarizasyon ilerlememişse yine de üçüncü bölge olarak kabul edilmektedir.

Sınıflamada retinal damarların görüldüğü en yüksek zon seviyesi kullanılır. Zon I'deki (Posterior zon) ROP olgularında prognoz daha kötüyken, zon III ROP olgularında görsel prognoz çok iyidir.



Şekil 2.1: Prematüre retinopatisinde hastalığın yerleşim yeri (Zon)

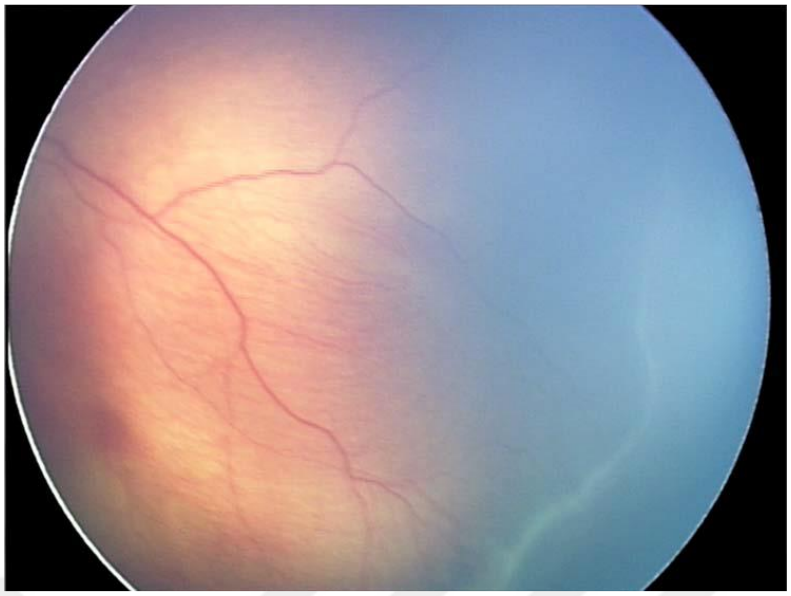


Şekil 2.2: Prematüre retinopatisinde üç boyutlu olarak zonlar

2.5.2. Evreleme (Vasküler Proliferasyon Derecesi)

Evre 1 (Demarkasyon Hattı)

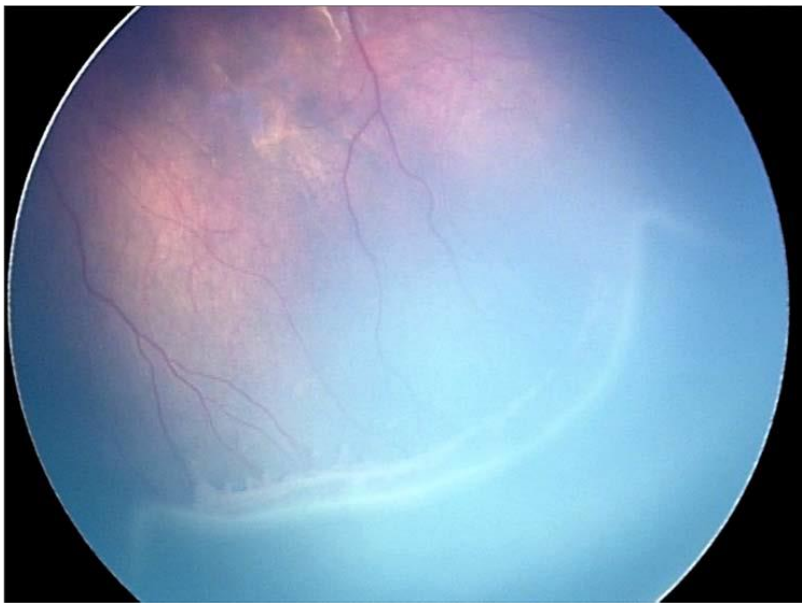
Öndeki avasküler retinayı posterior vasküler retinadan ayıran, yüzeyden kabarık olmayan, düz beyaz bir çizgi şeklindeki demarkasyon hattının görüldüğü evredir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Demarkasyon hattı

Evre 2 (Ridge veya Kalkık Kenar)

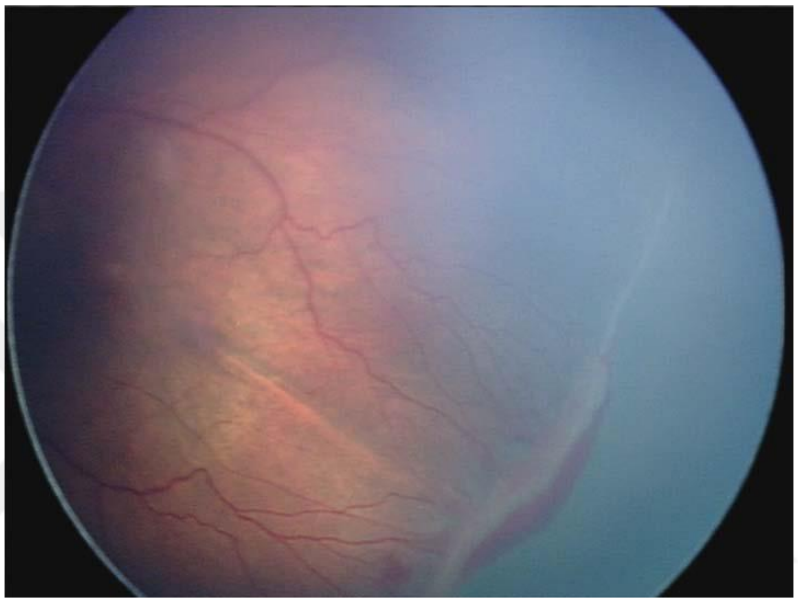
Demarkasyon hattı, intraretinal alanda prolifere olup daha belirginleşmiş ve yüzeyden kabarık hale gelmiştir. Beyaz veya pembe renktedir. Bu evrede ridge veya kalkık kenar olarak adlandırılır. Ridge arka bölümünde 'popcorn' adı verilen küçük izole damar kümecikleri izlenebilir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Ridge veya kalkık kenar

Evre 3 (Ekstraretinal Fibrovasküler Proliferasyon)

Avasküler retinadaki iskemiye bağlı oluşan neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Yeni oluşan damarlar, ridge arka kısmından vitreusa doğru uzanır. Fibrovasküler bu damarsal yapılar kırılgan yapıları nedeniyle kanamaya ve/veya vitreus traksiyonuna neden olabilirler (Şekil 2.5). Evre 3'ün şiddeti; vitreye uzanan fibrovasküler yapıya göre hafif, orta ve ciddi olmak üzere belirlenir.

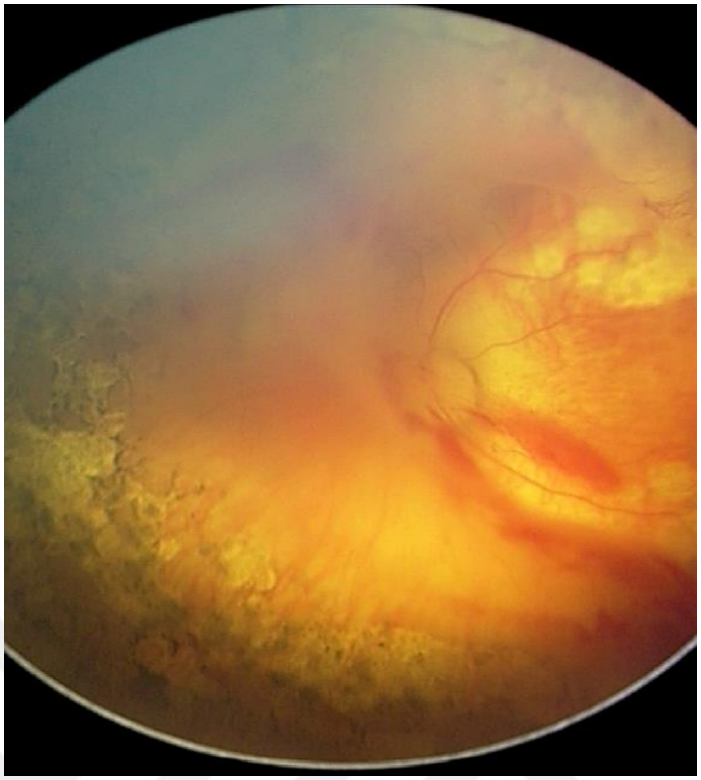


Şekil 2.5: Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon
(Ridge kenarından vitreusa uzanan neovaskülarizasyonlar)

Evre 4 (Subtotal Retina Dekolmanı)

Bu evre iki alt gruba ayrılır.

Evre 4A : Ekstrafoveal retina dekolmanının olduğu evredir. Periferde, santral makulayı tutmadan oluşan traksiyonel retina dekolmanıdır (Şekil 2.6). Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonların olduğu, vitre traksiyonu olan alanlarda meydana gelir. Genellikle maküla etkilenmediği için periferik dekolman alanları spontan olarak yatışırlar.



Şekil 2.6: Ekstafoveal retina dekolmanı (Evre 4A)

Evre 4B :Foveayı da içine alan subtotal retina dekolmanının olduğu evredir. Fovea tutulumu olduğu için prognozu kötüdür (Şekil 2.7).



Şekil 2.7: Fovea tutulumu olan subtotal retina dekolmanı (Evre 4B)

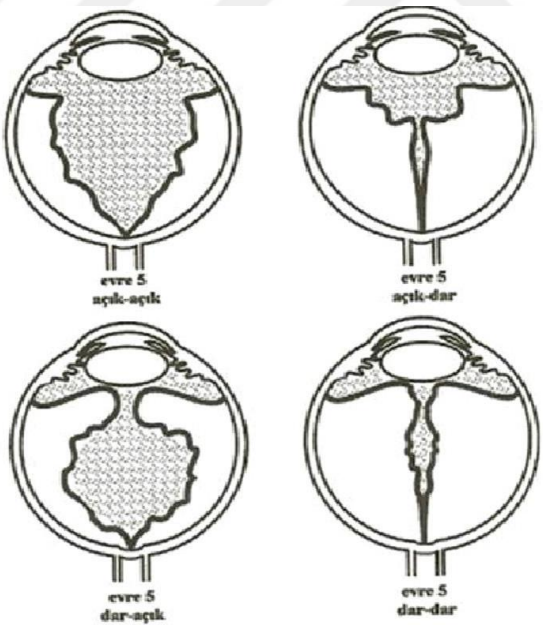
Evre 5 (Total Retina Dekolmanı)

Huni şeklinde total retina dekolmanı ile karakterizedir. Dekolmanın tipi ultrasonografi (USG) ile belirlenebilir. Huninin anterior ve posterior bölümünün açık veya kapalı olmasına göre 4 alt gruba ayrılmaktadır (Şekil 2.8). Görülme sıklığına göre:

- Anterior açık-Posterior açık tip (en sık görülen tip)
- Anterior açık- Posterior kapalı tip
- Anterior kapalı- Posterior kapalı tip
- Anterior kapalı- Posterior açık tip (en az görülen tip)

Bu sınıflandırma özellikle vitreoretinal cerrahi gerektiren olgular için önem arz etmektedir. Cerrahiden en fazla fayda gören anterior açık-posterior açık tip, en az fayda ise anterior kapalı-posterior kapalı olan tipte bildirilmiştir (94).

Evrelemede; bir gözde birden fazla hastalık evresi görülmüşse, ileri olan evre o göz için hastalık evresi olarak kabul edilmelidir (93).



Şekil 2.8: Evre 5 ROP dekolman biçimleri

2.5.3 Arka Kutuptaki Vasküler Anormallikler

Plus Hastalık

Anormal gelişmekte olan retinal damarların kenarında aktif ROP'un şiddetini belirten ek bulgular ortaya çıkabilir. Bunlar arasında öncelikle artmış venöz dilatasyon ve posterior retinal arteriyollerde kıvrımlanma (tortiosite) artışı görülür. Daha sonra

iris damarlarında belirginleşme, zayıf pupiller dilatasyon ve vitrede bulanıklık şeklinde şiddeti artabilir. Orijinal sınıflandırmadaki bu önemli bulgular plus hastalık olarak kabul edilir (Şekil 2.9). Sonraki çok merkezli klinik denemeler, tanı koymak için gereken minimum vasküler dilatasyon ve tortiosite miktarını tanımlamak için "standart" bir fundus fotoğrafı kullanılmıştır (95-97). Bu tanım, gözün en az 2 kadranında vasküler dilatasyon ve kıvrımlanma artışı varsa kullanılır (98). ROP evre numarasına, plus hastalığın varlığını belirtmek için A + sembolü eklenir. Örneğin, evre 2 ROP'ta posterior vasküler dilatasyon ve kıvrımlanma artışı varsa "evre 2+ ROP" yazılması gerekir.

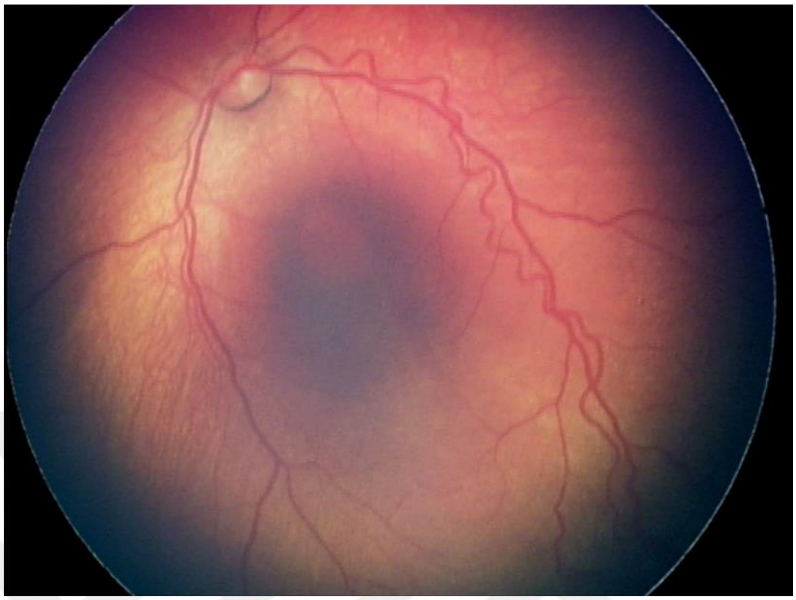


Şekil 2.9:Plus hastalık

Pre-plus Hastalık

Anormal dilatasyon ve arka kutup damarlarının kıvrımlanma artışı ile gösterilen bir ROP aktivitesi spektrumu vardır. Plus hastalık bu vasküler anormalliğin şiddetli şeklidir. ICROP'un 2005'teki raporunda pre-plus hastalığı, normalden daha fazla arteriyel kıvrılma ve venöz dilatasyon gösteren ama plus hastalıkta görülen arteriyel kıvrılma ve venöz dilatasyondan daha az olan vasküler anormallik olarak tanımlanmıştır.

Zamanla, pre-plus hastalık, damarlar genişledikçe ve daha fazla kıvrımlı hale geldikçe, plus hastalığa ilerleyebilir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Pre-plus hastalık

Agresif Posterior-ROP (AP-ROP)

Nadir görülen, hızla ilerleyen, ciddi ROP formu AP-ROP olarak belirlenmiştir. Eğer tedavi edilmezse, genellikle 5. aşama ROP'a ilerler. Bu ROP tipinin karakteristik özellikleri posterior yerleşimli, plus hastalığın eşilk ettiği, hızlı ilerleyen bir retinopatidir. Bu hızla ilerleyen retinopati daha önce “tip II ROP” ve “Rush hastalığı” olarak adlandırılmış ancak ICROP'a dahil edilmemiştir (99-101). Agresif posterior ROP tanısı için hastayı bir kez görmek yeterlidir.

Agresif posterior retinopati, en sık zon I'de görülür, fakat zon II'de de görülebilir. AP-ROP gelişiminin erken döneminde, arka kutup damarları, periferik retinopati ile orantılı olmayan 4 kadranın hepsinde artmış dilatasyon ve tortiosite gösterir. Bu vasküler değişiklikler hızlı bir şekilde ilerler (102). Sonuç olarak, AP-ROP'da arter ve venlerde belirgin dilatasyon ve tortiositesi nedeniyle arteriyoller ve venüller arasında ayrım yapmak genellikle zordur. Vaskülarize ve avasküler retina arasındaki kavşakta kanamalar olabilir.

AP-ROP'un bir diğer önemli özelliği de, genellikle evre 1, evre 3 klasik aşamalardan geçmemesidir (103)(Şekil 2.11). Vaskülerize olmayan retina ve daha az deneyimli bir gözlemci tarafından kolayca göz ardı edilebilir. Agresif posterior prematüre retinopatisi, tipik olarak sirküler olarak uzanır. 25 D veya 28 D lens yerine 20 D lensle indirekt oftalmoskopi yapılması aldatıcı özelliklere sahip olmayan neovaskülarizasyonu ayırt etmeye yardımcı olabilir.



Şekil 2.11: Agresif posterior retinopati (AP-ROP)

Eşik Hastalık (Threshold)

CRYO-ROP çalışmasında tedavi gereken hastalar için tanımlanmıştır fakat günümüzde kullanılmamaktadır. Zon I veya Zon II'de plus hastalık varlığında ardışık 5 saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranı boyunca evre 3 hastalık görülmesi eşik hastalık olarak tanımlanmıştır.

Eşik Öncesi (Prethreshold) Hastalık

ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında tanımlanmış ve günümüzde kullanılmakta olan tedavi kriterleridir. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır:

Tip 1 Hastalık (Yüksek Riskli Eşik Öncesi Hastalık)

- Zon I'de plus hastalıkla birlikte olan herhangi bir evre ROP
- Zon I'de plus hastalığın eşlik etmediği evre III ROP olması
- Zon II'de plus hastalıkla birlikte olan evre II veya evre III ROP

Tip 2 Hastalık (Düşük Riskli Eşik Öncesi Hastalık)

- Zon I'de plus hastalığın eşlik etmediği evre I ve ya evre II ROP
- Zon II'de plus hastalığın eşlik etmediği evre III ROP

Tip 1 hastalık saptandığında 48 saat içerisinde tedavi edilmesi önerilirken, Tip 2 hastalıkta ise yakın takip önerilmektedir (97).

2.5.4. Yayılım

Hastalığın yayılım derecesi saat kadranı (1-12) veya 30°'lik sektörlerle ifade edilir. Bu yayılım devamlı veya kesintili olabilir. Bu sınıflamada optik sinir, makula, nazal ora serrata ve temporal ora serrata önemli anatomik noktalardır.

2.6. Takip

Prematüre bebeğin ROP açısından izlemi ilk muayene bulguları ICROP kriterlerine göre sınıflandırıldıktan sonra, hastalığın şiddetine ve ilerleme hızına göre takip edilmelidir.

Tablo 2.2: İlk muayene zamanı

Gestasyonel yaş	Postmenstruel yaş	Kronolojik yaş
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

* GY 25 hafta altında bebeklerde PM 31 hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.

** GY 32 hafta üzerinde olan bebeklerde ilk muayene PN 4 hafta tamamlandığında yapılır (104).

İlk muayenesi yapılan bebeklerin takip edilme sıklığı hastalık şiddetine göre değişmektedir (Şekil 2.12).

Haftada bir veya daha sık muayene olması gerekenler

- Zon I'de vaskülarizasyon tamamlanmadıysa, ROP eşlik etmese bile
- Zon I'den zon II posterioruna uzanan immatur retina, ROP eşlik etmese bile
- Zon I'de evre 1-2 ROP
- Zon II'de evre 3 ROP
- APROP şüphesi varsa

1-2 Hafta arasında takip edilmesi gerekenler

- Posterior Zon II'de immatür retina, ROP eşlik etmese bile
- Zon II evre 2 ROP
- Zon I'de gerilemekte olan ROP

2 Haftada bir takip edilmesi gerekenler

- Zon II evre 1 ROP
- Zon II'de immatür retina, ROP eşlik etmese bile
- Zon II'de gerilemekte olan ROP

2-3 Hafta arasında takip edilmesi gerekenler

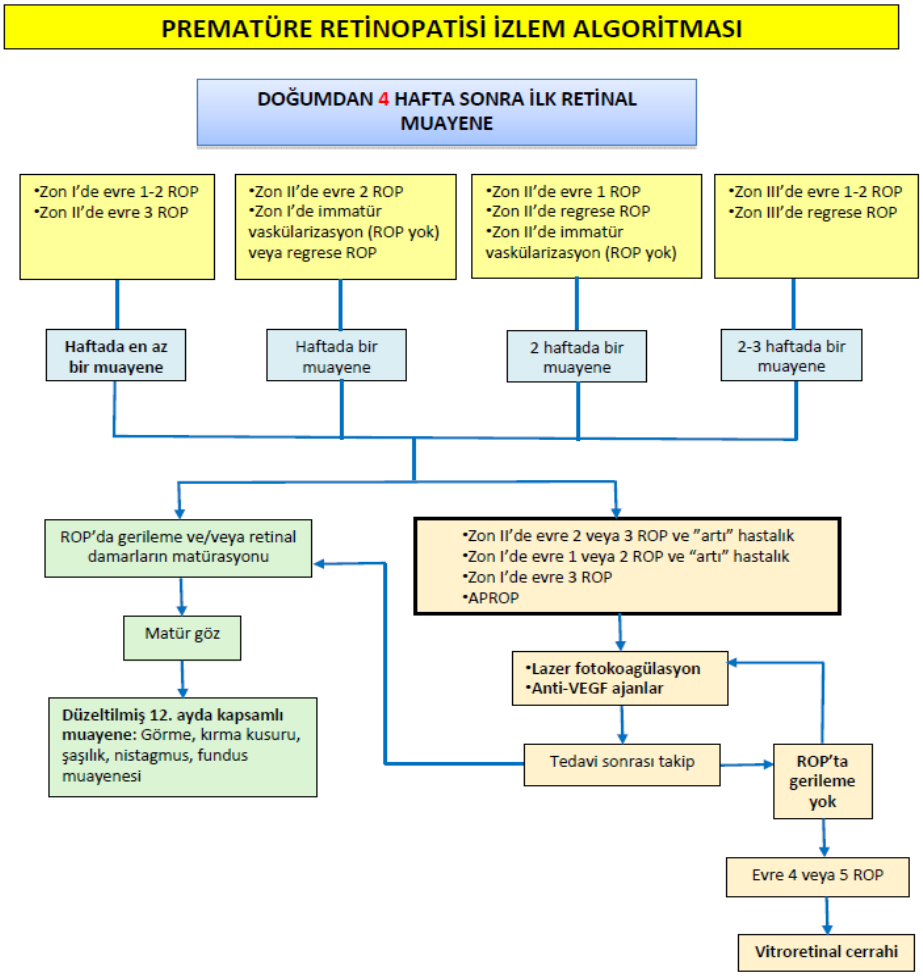
- Zon III evre 1-2 ROP
- Zon III gerilemekte olan ROP

Takipleri Sonlandırma Kriterleri

- Zon I ya da zon II'de ROP gelişmeden retinal vaskularizasyon zon III'e ulaşmışsa (Eğer muayene eden kişi zon konusunda emin değilse ya da GY 35 haftanın altında ise ek muayene gerekebilir)
- Tam retinal vaskularizasyonun ora serrataya ulaşması (Özellikle bevacizumab ya da anti-VEGF tedavi alan hastalarda)
- Postmenstruel 50. haftaya ulaşan bebekler (Bu haftada taramayı sonlandırmak için Zon II'de evre 3 ROP ya da zon I'de herhangi bir evrede ROP olarak tanımlanan eşik öncesi hastalığın veya daha kötü bir ROP evresinde görülmemiş olması gerekir. Zon II veya zon III'de anormal vasküler yapısı olmayan, gerilemekte olan ROP varlığında kullanılabilir.)

Hastalar ROP takibinden sonra şaşılık, refraksiyon kusuru, ambliyopi, katarakt açısından 4-6 ayda bir takip edilmelidir.

Günümüzde retina görüntüleri alabilen cihazlar kullanıma girmiştir. Bu yöntem retina bulgularının bilgisayar ortamına aktarılması ROP eğitiminde ve uzaktan konsültasyonda kullanılabilir. Ancak hastaların izlemi, takibin sonlandırılması ve tedavi kararı binoküler oftalmoskop ile yapılan muayene sonucuna göre alınmalıdır. Dijital fotoğraf görüntüsü alan ve kaydeden cihazların duyarlılığı, avantajları ve kullanıma girmesinin değerlendirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır(105-107). Retina görüntüsü alan cihazlar, indirekt oftalmoskopik muayeneyi tamamlayıcı nitelikte olup medikolegal açıdan kanıt değeri olduğu için çok önemlidir.



Şekil 2.12: Prematüre retinopatisi izlem algoritması

2.7. Tedavi

ROP tedavisi ile ilgili yapılan ETROP çalışmasında iki taraflı yüksek riskli eşik öncesi ROP bebeklerin bir gözü erken tedavi grubuna alınırken, diğer göz eşik hastalık gelişimi sonrası tedavi edilen gruba alınmıştır. Yüksek riskli eşik öncesi ROP bebeklerden erken tedavi verilen grupta 9.ayda, görme keskinliği sonuçlarında ve yapısal sonuçlarda anlamlı olarak azalma saptanmıştır. ETROP çalışması sonuçlarına göre ROP tedavisi yeniden düzenlenmiştir(108).

ROP tedavisi üç ana grupta değerlendirilmektedir;

- Proflaktik tedavi
- Durdurucu tedavi
- Düzeltici tedavi

2.7.1. Profilaktik Tedavi

Günümüzde etkinliği ispatlanmış profilaktik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Predispozan risk faktörlerinde yapılan değişiklikler ile ROP insidansında azalma sağlanmıştır.

ROP takibinde yapılan oksijen kısıtlaması sonrası ROP sıklığında anlamlı azalma görülmüştür. Gaynon ve ark.'nın yaptığı çalışmada oksijen destek tedavisi alan hastalarda eşik hastalık insidansında anlamlı azalma saptanmıştır (109).

E vitamininin antioksidan özelliği göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda ROP insidans ve şiddetini değişmediği, NEK (nekrotizan enterokolit) ve sepsis insidansının arttığı gözlenmiştir (110). ABD Tıp Enstitüsü Ulusal Bilimler Akademisinin 1986 yılında yaptığı çalışmada E vitamini profilaksisinin yararlı veya zararlı olduğuna dair kesin kanıt olmadığı sonucuna varmıştır.

LIGHT-ROP (Light Reduction for Preventing Retinopathy of Prematurity) çalışmasında, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde pematüre bebeklere doğduktan sonraki 24 saat içinde ışıktan koruyan, görülebilir ışığı %97, UV ışığı %100 oranında baskılayan gözlükler takılmıştır. Gözlükler ilk fundus muayenesinin yapıldığı postnatal 4. hafta veya 31. postmenstrual haftaya kadar çıkarılmamıştır. Bu çalışmada yüksek riskli bebeklerde ışık maruziyetinin azaltılmasının, ROP insidansını azaltmadığını göstermiştir (111).

2.7.2. Durdurucu Tedavi

Ablatif Tedaviler

Retinal ablasyon tedavisi eşik hastalık ve yüksek riskli eşik öncesi hastalıkta endikedir (97, 112). Tedavide amaç avasküler periferik retina alanlarının ablasyonu ile VEGF seviyesinin azaltılmasıdır. Bu işlem transskleral kriyoterapi veya diod lazer fotokoagülasyon ile gerçekleştirilir.

Kriyoterapi

Kriyoterapi sklera, koroid ve avasküler retinanın dondurulması işlemidir. ROP tedavisinde kriyoterapi ilk defa Japonlar tarafından 1971 yılında kullanılmıştır (113). ROP tedavisinde ilk çok merkezli, prospektif çalışma 1986-1987 yıllarında yapılan CRYO-ROP çalışmasıdır. Çalışmanın protokolüne göre eşik hastalığı olan olgulara

kriyoterapi uygulanmış ve tedavi edilen gözlerde retinal katlantı, retrolental fibroplazi, retina dekolmanı görülme oranı yaklaşık olarak %50 oranında azaltılmıştır (114). Kriyoterapi genel veya lokal anestezi altında transkonjonktival olarak yapılabilir. İntravitreal hemoraji veya ön segment patolojileri gibi fundusu seçilemeyen olgulara kriyoterapi uygulanmamalıdır. Kriyoterapi, ridge ve ekstraretinal fibrovasküler proliferasyonun önünde kalan avasküler alana, çepeçevre ve avasküler alan beyazlaşıncaya kadar yapılmalıdır. İki dondurma işlemi arasında retinada kan akımının düzelmesi için kısa bir süre beklenmesi gereklidir (115).

Lazer Fotokoagulasyon (LFK)

Lazer tedavisi, ROP gelişen damarların önündeki tüm avasküler alanlara uygulanır. Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyon kriterleri ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışma grubu tarafından belirlenmiştir. Bu kriterlerde yüksek risk taşıyan eşik öncesi ROP bulguları dikkate alınmıştır (116, 117). LFK yapılacak hastalar:

- Zon I'de evre 1 veya evre 2 ROP ve plus hastalık
- Zon I'de evre 3 ROP
- Zon II'de evre 2 veya evre 3 ROP ve plus hastalık
- AP-ROP mümkün olan en kısa süre içersinde, agresif olmayan durumlarda ise 48-72 saat içerisinde tıbbi girişimlere başlanılmalıdır.

Lazer tedavisi sonrası gözde ağrı, kemozis, katarakt, posterior sineşi, glokom, intravitreal hemoraji, iris ve lens yanıkları, görme keskinliğinde azalma, görme alanında defektler görülebilir. Diod lazer tedavisi uygulanan olgularda katarakt daha az görülürken, argon lazer tedavisi uygulanan olgularda katarakt daha sık görülür. Lazer tedavisi yapılmasına rağmen bazı olgularda retina dekolmanı ortaya çıkabilir. İntravitreal hemorajisi olan veya vitreus içinde fibröz yapıların oluştuğu durumlarda retina dekolmanı riski artar (118). AP-ROP vakalarında uygulanan yoğun lazer sonrasında nadiren ön segment iskemisi gelişebilir ve gözün kaybına yol açabilir (119).

Anti-VEGF Ajanlar

Bevacizumab, Ranibizumab ve Aflibercept anti-VEGF ajanlar olup ROP tedavisinde intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanan alternatif bir yöntemdir.

Brolucizumab; VEGF-A'nın tüm izomerlerine affinite gösteren tek zincirli antikor parçasıdır. Aflibercept ve Ranibizumab karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Faz 3 çalışması devam etmektedir (120).

Conbercept; Çin'de onaylanan VEGF reseptör ve IgG füzyonundan oluşan bir antikordur. Faz 2 çalışmasında Bevacizumab ile karşılaştırılarak etkinliği gösterilmiştir (121).

Anti-VEGF ajanlar erişkinlerde en sık diyabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retina ven tıkanıklıklarında ve prematürelerde ROP tedavisinde kullanılmaktadır (122, 123). Uygulama dozu yetişkinde kullanılan dozun yarısı olarak uygulanmaktadır (Bevacizumab: 0.675mg/0.025 mL, Ranibizumab: 0.25mg/0.025 mL, Aflibercept 1 mg/0,025 mL). Minimum etkin dozu bilinmemektedir.

Anti-VEGF ajanların kolay uygulanması, korneanın opak, vitreusun bulanık olduğu ve pupillanın dilate olmadığı durumlarda kullanılabilmesi, hızlı cevap alınması, görme alanında daralma olmaması avantajlarıdır (124-126). Olası dezavantajları ise serum VEGF seviyesindeki geçici azalmaya bağlı böbrek, akciğer ve beyin hasarıdır (127, 128). Normal retinal vaskülarizasyonu bozduğu için evre 4 ROP'larda retina dekolmanının ilerlemesine ve evre 5'e geçmesine neden olabileceğinden uygulama zamanı önemlidir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası göz içi basıç artışı, katarakt, intraoküler hemoraji, retina dekolmanı, endoftalmi gibi oküler komplikasyonlar olabilir.

Anti-VEGF tedavinin lazer ile karşılaştırıldığı en önemli çalışma olan BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında, Zon II ROP ve Zon I evre 3+ ROP vakalarında anti-VEGF tedavinin zon I olgularında istatistiksel üstünlüğü görülürken, zon II olgularında iki grup arasında fark görülmemiştir. Lazer tedavisi sonrası reaktivasyon 6.2±5.7 hafta sonra görülürken, bevacizumab enjeksiyonu sonrası 16±4.6 hafta sonra görülmüştür (124). Anti-VEGF uygulanmış bebeklerde periferik retinal vaskülarizasyon yavaşladığı için vas-

külarizasyon tamamlanana kadar izlenmelidir. Takipler 2-3 yaşına kadar devam edebilir. Hastalık anterior zon II ye ulaştıktan sonra kalan avasküler alanlara lazer yapılarak takiplere son vermek alternatif yaklaşım olabilir (129).

Anti-VEGF ajanların kullanımının ön planda tutulabileceği klinik durumlar:

- Genel durumu kötü olan, lazer tedavisini kaldıramayacak bebekler
- APROP varlığı
- Zon I veya posterior zon II'de ROP
- Makülanın halen vaskülarize olmadığı (immatür maküla) durumlarda
- Retinanın görülmesini zorlaştıracak durumları varlığı: rijid pupilla, korneal opasite varlığı, vitreusun hemorajik veya bulanık olduğu durumlar

Bevacizumab'ın prematüre bebeklerde uygulanmasıyla ilgili FDA (Food and Drug Administration) ve TC Sağlık Bakanlığı onayları yoktur. Enjeksiyon öncesi ailelerden mutlaka yazılı, aydınlatılmış onam alınmalıdır.

2.7.3. Düzeltici Tedavi

Cerrahi Girişim

Lazer veya anti-VEGF ajanlar zamanında uygulanmasına rağmen hastalığın aktivitesinde yeterli regresyon olmaz. Fibrovasküler dokunun, vitreusu traksiyon etkisiyle subtotal veya total dekolman (evre 4, evre 5) gelişirse vitroretinal cerrahi yapılmalıdır. Agresif posterior ROP'da retina dekolmanı gelişmesi daha kısa sürede (bir haftada bile) olabilmektedir.

Retina dekolmanı, genellikle postmenstruel 36-47. haftalar arasında olmaktadır (130). Hartnett ve ark.'nın yaptığı çalışmada olguların evre 4 ROP'a ilerleyebileceğini gösteren bulgular; iki ya da daha fazla kadranda artı hastalığın olması, ≥ 6 saat kadranı ridge olması, vitreus bulanıklığının geçmemesi olarak bildirilmiştir. Tek başına neovaskülarizasyon retina dekolmanı için risk faktörü olarak görülmemektedir (131).

Vitroretinal cerrahi sonrası hastaların %72'sinde persepsiyon seviyesinde ve yaklaşık %15'inde 20/300 veya üzeri görme keskinliği sağladığı bildirilmiştir. Evre 4A'da anatomik ve görme fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar alınırken, evre 4B veya evre 5'te başarı oranları düşüktür. Özellikle evre 5'te genellikle cerrahi öneril-

mez. Ancak bilateral ve yeni evre 5 olmuş vakalarda en azından tek göze bir şans verilebilir. Az sayıda evre 5 hastada ambulatuvar görmeye ulaşmak mümkün olabilmektedir (132).

ROP'ta uygulanan cerrahi teknikler:

- Skleral çökertme
- Lens korumalı vitrektomi
- Lensektomi-vitrektomi

Skleral Çökertme

Skleral çökertme eskiden tercih edilen etkin bir yöntem olarak kullanılmıştır (133). Skleral çökertme traksiyonel vektörlerin ekvatör önünde olduğu vakalarda tercih edilebilir (134). Göz böyümesini etkileyerek yüksek miyopi gelişmemesi için ikinci bir operasyonla skleral çökertmenin kesilmesi gerekmektedir. Skleral çökertme kullanılarak elde edilen anatomik başarı %60-75 iken, lens korumalı vitrektominin anatomik başarı oranı yaklaşık olarak %90'dır (135, 136). Lens korumalı vitrektomi tekniğinin daha etkili olduğu gösterildikten sonra skleral çökertme daha nadir uygulanmıştır.

Lens Korumalı Vitrektomi

Lens korumalı vitrektomi ilk kez 20G ve iki girişli vitrektomi tekniğiyle tanımlanmıştır (137). Özellikle evre 4A ve 4B ROP olgularında retina-lens temasının 6 saat kadranından az olduğu olgularda lens korumalı vitrektominin yapılabileceği bildirilmiştir (138). Vasküler olarak aktif olan retina dekolmanı olan gözlerde lazer yapılmamışsa, ameliyattan bir hafta önce intravitreal anti-VEGF uygulanmasının vasküler aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (124). Anti-VEGF enjeksiyonu ile ameliyat arasında geçen süre uzun olursa, proliferatif membranlarda kontraksiyonu artırarak dekolmanın ilerlemesine neden olabilir.

Lensektomi-Vitrektomi

Lensektomi ve vitrektomi: band serklajın yapılamayacağı ilerlemiş ROP olgularında, band serklaja rağmen ilerlemeye devam eden olgularda, retinanın lense 6 saat kadranından fazla temas ettiği evre 4B, evre 5 olgularda tercih edilir. Evre 5 olgularına

ameliyattan önce VEP (visual evoked potential) yapılarak görme potansiyelinin değerlendirilmesi önerilmektedir (139).

Genelde kullanılan yaklaşım kapalı tekniktir. Dar-dar huni evre 5 dekolmanda membranların diseksiyonu daha kolay olacağı için açık (open sky) vitrektomi düşünülebilir. Kapalı teknik, lensektomi yapıldıktan sonra selüler proliferasyonun ön tabakası kaldırılır. Arka hyaloid, epiretinal membranlar ve traksiyonlar mümkün olduğunca temizlenir. Açık vitrektomi tekniğinde kornea trepan ile kaldırıldıktan sonra doku kültürüne yerleştirilir. Lensektomi yapıldıktan sonra retrolental-preretinal membranlar temizlenir. Dekole retinadan diseksiyonunu kolaylaştırmak için viskoelastik maddeler ile membranlar doku yüzeyinden ayrılırlar. Retinanın yatışması için subretinal sıvı drenajı yapılabilir. Zorlayıcı girişimler iyatrojenik retina yırtıklarına neden olabilir.

2.7.4. Tedavi Sonrası Takip

Lazer tedavisi sonrası posterior sineşi, hifema gelişimini önlemek için 7 güne kadar profilaktik steroid ve midriyatik damlalar kullanılabilir.

Anti-VEGF enjeksiyonu sonrası profilaktik antibiyotikli damlalar 3x1 dozda bir haftaya kadar kullanılmalıdır Vitreoretinal cerrahi sonrası topikal antibiyotik, steroid, ve sikloplejik içeren damlalar 4-6 haftaya kadar kullanılmalıdır (104).

Tedavi sonrası ilk muayene 3-7 gün arasında yapılmalı ve hastalık regrese olana kadar haftada bir tekrarlanmalıdır. Tedavi sonrası ROP'ta gerileme olmazsa, eksik kalmış lazer alanlarından şüpheleniliyorsa veya neovaskülarizasyonlar geriledikten sonra yeni avasküler alanlar mevcutsa lazer tedavisi tekrarlanabilir.

ROP gelişen olgular taburculuk sonrası 6 ay-1 yıl içinde oftalmolojik problemler açısından tekrar değerlendirilmelidir. Ciddi ROP gelişmiş veya tedavi uygulanmış hastalar en az 5 yaşına kadar takip edilmelidir (104, 105)

2.8. Klinik Seyir

Prematüre retinopatisinin klinik seyri postmenstruel yaş ve hastalığın lokalizasyonuyla ilişkilidir. ROP, postmenstruel 40–45.haftaya kadar ilerler ve genellikle kendiliğinden düzelir. DA≤ 1250 gram olan bebeklerin üçte ikisinde ROP gelişirken, bunların sadece % 6'sında tedavi gerekmektedir (91, 140-142).

Hastalığın zon I başlangıçlı, hızlı ilerleme olması, eşlik eden plus hastalık ve retina dekolmanı olması kötü prognoz göstergeleridir. Zon II başlangıçlı ve yavaş seyirli hastalık genellikle tam iyileşme veya parsiyel retinal skar ile sonuçlanabilir. Takipler 1 yıla kadar devam edebilir. En iyi prognoz zon III başlangıçlı hastalıkta görülür ve tam iyileşme gözlenir(140). 766 hastayla yapılan bir çalışmada, hastaların %90'ında ROP regresyonun ortalama postmenstrüel 38-44. haftalarda olduğu saptanmıştır. Zon II'den zon III'e regrese olan hastaların %99'unda prognozun çok iyi olduğu gösterilmiştir. Zon III'e sınırlanmış ROP'ta retina dekolmanının olmadığı bildirilmiştir (141).

Prematüre retinopatisinde gerileme gözlenen hastaların %55'inde 10 yıla kadar oftalmolojik problemler görülebilmektedir (142).

Hafif ROP (evre 1 veya plus hastalığın eşlik etmediği evre 2) gelişen ve retinada skar dokusu olmayan bebeklerde şaşılık, nistagmus, miyopi ve ampliyopi term bebeklerle kıyaslandığında daha fazladır (140). Ciddi ROP gelişen ve/veya tedavi yapılan hastalarda nistagmus, katarakt, glokom, retina dekolmanı, makuler patolojiler, optik atrofi, mikrokornea, fitizis, refraksiyon kusurları gibi oftalmolojik problemler gelişebilir (143).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 28/02/2020 tarih ve 27538 sayılı kurul onayı alındı. Helsinki Bildirgesi şartlarına uygun olarak çalışmamız yürütüldü.

Ocak 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 75 hafif-orta düzeyde ROP gelişen ancak tedavisiz vaskülarizasyonu tamamlanan olgu kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Takipleri esnasında ETROP kriterleri baz alınarak lazer fotokoagulasyon, intravitreal anti-VEGF veya cerrahi tedavi uygulanan 73 ROP olgusu tedavi grubu olarak çalışmamıza alındı.

Çalışmaya, 32 haftadan önce ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan, retinal vaskülarizasyonu tamamlanana kadar ve/veya tedavi sonrası takipleri düzenli olarak tamamlanan tüm prematüre bebekler dahil edildi.

Metabolik ve/veya genetik hastalığı olan bebekler; son 1 ayda kan transfüzyonu alan bebekler çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya dahil edilecek bebeklerin ailelerinden onam alınarak genetik analiz için 1 cc mor tüpte kan alındı ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na teslim edildi. Tüm olgulardan sistemik durumları, doğum tartıları, doğum haftaları ve yoğun bakımda yattıkları sürece aldıkları tedaviler not edildi

İki grup doğum kilosu, doğum haftası, sistemik durumları, kaç gün yoğun bakım ünitesinde tedavi gördükleri, yoğun bakımda kaldıkları sürelerde gördükleri tedaviler açısından karşılaştırıldı.

VEGF-A geninde belirlediğimiz 3 bölge, VEGF ekspresyonu ile ilişkili bir gen olan HIF-2α (diğer adıyla EPAS-1) geninde 3 bölge, BDNF geninde 3 bölge, NOS geninde 2 bölge olmak üzere toplam 11 SNP bölgesin çalışıldı(Tablo 3.1). Sonuçları iki grup arasında analiz edildi.

Tablo 3.1: ROP genetik polimorfizmler

Gen ismi	Rs numarası
VEGF-A	rs2010963
VEGF-A	rs3025039
VEGF-A	rs833061
BDNF	rs7934165
BDNF	rs2049046
BDNF	rs7929344
EPAS-1	rs1867785
EPAS-1	rs13419896
EPAS-1	rs1868085
NOS	rs2070744
NOS	rs1799983

Belirtilen gen polimorfizmleri için çalışmamızda, her örnek için Real Time-PCR'da temperature calling analiz yöntemi ile genotiplendirme yapıldı.

"Ali AA, Hussien NF, Samy RM, Husseiny KA. Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor and Retinopathy of Prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2015 Jul-Aug;52(4):245-53." çalışmasına göre 109 kontrol ve ROP olgusu ile 0,95 güç elde edileceğini hesapladık. Başka bir çalışmada ise ("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 Oct;246(10):1467-75.") 208 olgu ile 0,80 güç elde edileceğini hesaplandı. Bu iki çalışmayı değerlendirerek, 80 kontrol, 80 tedavi gören ROP olacak şekilde toplam 160 olguyu çalışmaya dahil etmeyi hedefledik. Çalışmamıza toplamda 148 olgu alındı ve genetik analiz için kanlar çalışıldı.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 23,0 programı (SPSS Inc. Chicago, ABD) ile yapıldı. Lojistik regresyon analiz testi ile verilerin normal dağılıp dağılmadığına bakıldı. Niceliksel değişkenler mean±standart deviasyon olarak sunuldu, niteliksel değişkenler ise yüzdelik oran olarak sunuldu ve Pearson ki-kare testi ya da Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2018- Ocak 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji Bilim Dalında, prematüre retinopatisi tanısı ile takip edilen 148 olgu çalışmaya dâhil edildi.

Hafif-orta düzeyde prematüre retinopatisi gelişen ancak tedavisiz vaskülarizasyonu tamamlanan 75 olgu kontrol grubu (grup 2) olarak dahil edildi. Ciddi düzeyde ROP olan ve tedavi edilen 73 olgu tedavi grubunu (grup 1) oluşturdu.

Kontrol grubundaki olguların % 56'sı (n=42) kız, %44'ü (n=33) ise erkek bebek; tedavi grubundaki olguların %47,9'u (n=35) kız, %52,1'i (n=38) ise erkek bebekti. İstatistiksel olarak iki grup arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı. Kontrol grubundaki olguların % 12'si (n=9) NSVY, %88'i (n=66) ise sezaryen; tedavi grubundaki olguların % 5,5'i (n=4) NSVY, %94,5'i (n=69) ise sezaryen ile doğdu. Kontrol grubundaki olguların ortalama doğum haftası 28,79±2,57 hafta, tedavi grubundaki olguların ortalama doğum haftası 26,22±2,36 hafta saptandı ve iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002).

Kontrol grubundaki bebeklerin DA ortalaması 1110,03±300,90 gr, tedavi grubundaki bebekleri DA ortalaması 866,90±317,904 gr saptandı ve istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Kontrol grubunda küvözde kalma süresi 67,65±42,80 gün, tedavi grubundaki olguların 100,20±61,96 gün olarak saptandı (p<0,001). MV kalma süresi açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu 34,34±34,70 gün, tedavi grubu 65,75±62,05 gün olarak saptandı (p<0,001).

Kontrol grubunun ilk muayene zamanı ortalama 32,75±2,14 hafta, tedavi grubundan ilk muayene zamanı ortalama 34,40±1,61 hafta saptandı (p<0,001).

Kontrol grubunda eşlik eden hastalığı olan % 54,7 (n=41) olgu, tedavi grubunda %46,6 (n=34) olgu saptandı (p=0,325). Eşlik eden hastalık olarak BPD, RDS, sepsis, NEK, İKK'den herhangi birisi olan olgular dahil edildi.

Bebeklerin doğum ağırlığı, doğum haftası, ilk muayene haftası, küvözde kalma süresi, MV süresi, eşlik eden hastalık, postnatal steroid kullanımı açısından kontrol grubu tedavi grubu ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı saptandı. Surfaktan

kullanımı, cinsiyet, eşlik eden hastalık açısından iki grup karşılattırıldığında istatiksel anlamlı fark saptanmadı. Ayrıntılı analiz tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Çevresel ve demografik faktörler

		GRUP 1	GRUP 2	p-değeri
Doğum Ağırlığı (gram)	Ort±SS	866,90±317,90	1110,03±300,90	0,001[1]
	Q2 (Q1-Q3)**	805 (630-1035)	1100 (860-1435)	
Gestasyonel Hafta	Ort±SS	26,22±2,36	28,79±2,57	0,002[1]
	Q2 (Q1-Q3)	26,00 (24,00-27,50)	29,00 (26,00-32,00)	
İlk Muayene Zamanı (hafta)	Ort±SS	31,16±1,61	32,75±2,14	<0,001[1]
	Q2 (Q1-Q3)	31,00 (30,00-31,50)	33,00 (31,00-35,00)	
Küvözde Kalma Süresi (gün)	Ort±SS	100,20±61,96	67,65±42,80	<0,001[1]
	Q2 (Q1-Q3)	94,00 (66,00-120,00)	60,00 (39,25-89,25)	
MV Süresi (gün)	Ort±SS	65,75±34,34	62,05±34,70	<0,001[1]
	Q2 (Q1-Q3)	60,00 (27,50-82,50)	28,00 (9,50-45,50)	
Surfaktan Kullanımı oranı		26 (%35,6)	36 (%48)	0,127[2]
Postnatal Steroid oranı		27 (%37)	15 (%20)	0,022[1]
Eşlik Eden Hastalık oranı *		34 (%46,6)	41 (%54,7)	0,325[2]
Cinsiyet (K/E)		35/38 (%47,9/52,1)	42/33 (%56/44)	0,327[2]

*BPD, RDS, SEPSİS, İKK, NEK;

**Q1= 25. Persantil değeri, Q2= 50. Persantil değeri, Q3= 75. Persantil değeri.

[1]Kullanılan istatistik testi; Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

[2]Kullanılan istatistik testi; Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Tedavi grubunda anti-VEGF yapılan 40 olgunun 39'unun her iki gözüne enjeksiyon yapıldı. Lazer yapılan 21 olgunun 11'i her iki göze yapıldı. Hem anti-VEGF hem lazer yapılan 6 olgunun 5'i her iki göze yapıldı. VRC yapılan 12 olgunun tamamı tek göze cerrahi yapıldı. VRC ve anti-VEGF uygulanan 1 olgunun her iki gözüne işlem yapıldı.

VEGF-A'nın rs2010963 SNP'si C>G polimorfizmi açısından GG genotipi tedavi grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

VEGF-A'nın rs3025039 SNP'si C>T polimorfizm açısından CG genotipi tedavi grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

VEGF-A'nın rs833061 SNP'si C>T polimorfizm açısından CT ve TT genotipi tedavi grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001 ve p<0,001).

Tablo 4.2: VEGF-A rs2010963 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR (%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs2010963	n=73	n=75		
CC	4 (%5,5)	17 (%22,6)	Referans	
CG	26 (%35,6)	49 (%65,4)	2,26 (0,69-7,40)	0,180
GG	43 (%58,9)	9 (%12)	20.31 (5,51-74,87)	<0,001
G aleli	112/146 (%76,7)	67/150 (%44,7)		<0,001

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

Tablo 4.3: VEGF-A rs3025039 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR (%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs3025039	n=73	n=75		
CC	29 (%39,8)	49 (%65,4)	Referans	
CT	39 (%53,4)	7 (%9,3)	9,41 (3,73-23,773)	<0,001
TT	5 (%6,8)	19 (%25,3)	0,45 (0,15-1,32)	0,144
T aleli	49/146 (%33,6)	45/150 (%30,0)		0,510

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

Tablo 4.4: VEGF-A rs833061 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR (%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs833061	n=73	n=75		
CC	49 (%67,1)	14 (%18,6)	Referans	
CT	6 (%8,2)	35 (%46,7)	0,05 (0,017-0,136)	<0,001
TT	18 (%24,7)	26 (%34,6)	0,20 (0,088-0,481)	<0,001
T aleli	42/146 (%28,8)	87/150 (%58,0)		<0,001

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

BDNF'nin rs7934165 ve rs2049046 SNPs'leri polimorfizm açısından tedavi grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. rs7929344 SNP'i T alel açısından tedavi grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,019).

Tablo 4.5: BDNF rs7934165 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR (%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs7934165	n=73	n=75		
GG	63 (%86,3)	69 (%92)	Referans	
GA	3 (%4,1)	1 (%1,3)	3,29 (0,33-32,407)	0,31
AA	7 (%9,6)	5 (%6,7)	1,53 (0,49-5,08)	0,48
A aleli	17/146 (%11,6)	11/150 (%7,3)		0,205

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

Tablo 4.6: BDNF rs2049046 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR (%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs2049046 BDNF	n=73	n=75		
AA	58 (%79,5)	60 (%65,4)	Referans	
AT	11 (%15,0)	12 (%9,3)	0,95 (0,39-2,319)	0,90
TT	4 (%5,5)	3 (%25,3)	1,38 (0,29-6,43)	0,68
T aleli	19/146 (%13,01)	18/150 (%12,0)		0,792

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

Tablo 4.7: BDNF rs7929344 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR (%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs7929344	n=73	n=75		
CC	5 (%6,9)	1 (%1,3)	Referans	
CT	16 (%21,9)	21 (%28,0)	0,15 (0,16-1,43)	0,100
TT	52 (%71,2)	53 (%70,7)	0,19 (0,02-1,73)	0,143
T aleli	120/146 (%82,2)	137/150 (%91,3)		0,019

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

EPAS-1'in rs1867785, rs13419896 ve rs1868085 SNPs'leri sırasıyla G alel, T alel, A alel polimorfizmi açısından tedavi grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,017, p=0,022, p=0,017).

Tablo 4.8: EPAS-1 rs1867785 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR (%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs1867785	n=73	n=75		
AA	4 (%5,5)	1 (%1,3)	Referans	
AG	17 (%23,3)	10 (%13,3)	0,42 (0,42-4,35)	0,471
GG	52 (%71,2)	64 (%85,4)	0,20 (0,22-1,87)	0,160
G aleli	121/146 (%82,9)	138/150 (%92,0)		0,017

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

Tablo 4.9: EPAS-1 rs13419896 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR (%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs13419896	n=73	n=75		
GG	50 (%68,5)	62 (%82,7)	Referans	
GA	19 (%26)	12 (%16,0)	1,96 (0,87-4,42)	0,104
AA	4 (%5,5)	1 (%1,3)	4,96 (0,54-45,79)	0,158
A aleli	27/146(%18,5)	14/150(%9,3)		0,022

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

Tablo 4.10: EPAS-1 rs1868085 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR (%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs1868085	n=73	n=75		
GG	9 (%12,3)	3 (%4,0)	Referans	
GA	7 (%9,6)	6 (%8,0)	0,39 (0,07-2,13)	0,277
AA	57 (%78,1)	66 (%88,0)	0,29 (0,07-1,11)	0,071
A aleli	121/146 (%82,9)	138/150 (%92,0)		0,017

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

NOS'un rs2070744 SNP'inde CC genotipi tedavi grubunda saptanmadı. T aleli tedavi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,004). NOS'un rs1799983 SNP'i polimorfizm açısından tedavi grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.11: NOS rs2070744 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR(%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs2070744	n=73	n=75		
CC	0 (%0)	10 (%13,3)	Referans	
CT	9 (%12,3)	4 (%5,3)	Hesaplanamaz	
TT	64 (%87,7)	61 (%81,4)	Hesaplanamaz	
T aleli	137/146 (%93,8)	125/150 (%83,3)		0,004

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

Tablo 4.12: NOS rs1799983 polimorfizmi

Genotip/Alel	Grup 1	Grup 2	OR (%95 Güven Aralığı)	p-değeri[1]
rs1799983	n=73	n=75		
TT	4 (%0)	2 (%13,3)	Referans	
TG	10 (%12,3)	10 (%5,3)	0,50 (0.07-3,38)	0,477
GG	59 (%87,7)	63 (%81,4)	0,47 (0,08-2,65)	0,391
G aleli	128/146 (%87,7)	136/150 (%90,7)		0,407

[1]Kullanılan istatistik analiz; lojistik regresyon analizi

5.TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi çocukluk çağı görme kaybının önlenebilir nedenlerinden birisidir. Etyopatogenezi tam anlaşılamamış olsa da düşük doğum tartısı, prematürite ROP ile ilişkili kesinleşmiş risk faktörlerindendir. Bilinen risk faktörlerinin dışında genetik yatkınlığın da ROP hastalığının gelişimine ve şiddetine etki edebileceği öne sürülmüştür. Bunun dışında ROP'a benzer retina bulgularının görüldüğü bazı genetik hastalıkların varlığı da ROP'ta genetiğin araştırılması konusunda araştırmacılara yol göstermiştir. IHH, AGTR1, TBX5, CETP, GP1BA, NOS, EPAS-1 ve VEGF genlerindeki polimorfizmlerin ROP hastalığı gelişiminde etkili olabileceği öne sürülmüştür (7).

Mevcut literatüre dayanarak, çalışmamızda BDNF, VEGF-A (vascular endothelial growth factor–A), EPAS-1 (endothelial PAS domain protein 1) ve NOS (Nitric oxide synthase) genlerinde belirlediğimiz bölgeleri analiz etmeyi hedefledik. Farklı yolakların aynı olgularda değerlendirilen kısıtlı sayıda çalışma olması ve ülkemizde ilk kez bu kapsamda bir çalışma yapılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

Yaptığımız çalışmada 4 farklı gen bölgesindeki 11 polimorfizmin ROP olgularında analizini gerçekleştirdik. Tüm olgularda ROP hastalığı olmasına rağmen, grup 1 tedavi alan ciddi ROP olgulardan oluşurken, grup 2 olgularımız takipler neticesinde ROP açısından tedavi endikasyonu olmayan gözleri kapsamaktaydı. 11 polimorfizm bölgesinden 8'inde istatistiksel olarak anlamlı değerlendirdiğimiz sonuçlar elde ettik. Bu bölgelerden dördünde (rs2010963, rs3025039, rs13419896, rs2070744), mutant alellerin fazlalığının, ROP şiddetini artırarak olguların tedavi endikasyonu alması açısından risk artışına neden olduğunu gösterdik. Diğer dört bölgede ise (rs833061, rs7929344, rs1867785, rs1868085) ise mutant alellerin varlığında, ROP kliniğinin daha hafif seyrederek, tedavi gerekmeden, kendiliğinden sonlanma ihtimalinin arttığını gösterdik.

VEGF-A rs2010963 polimorfizm ile ilgili Kalmeh ve ark.'nın 2013 yılında 111 olguyla yaptığı çalışmada olgular 3 gruba ayrılmış; ROP'u olmayan bebekler, ROP'u olan ancak spontan regrese olan bebekler ve ROP'u olan lazer tedavisi gerektiren bebekler. Kalmeh ve ark.'nın çalışmasında bütün gruplar karşılaştırıldığında rs2010963 polimorfizmi için istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (144). Kaya ve ark.'nın

34 haftadan önce doğan ve 1500 gram altındaki 123 prematüre bebeği lazer tedavisi almış olanlar, kendiliğinden gerileyen ROP hastaları ve kontrol olarak üç gruba ayırmışlardır. Çalışmada VEGF (−634) ve VEGF (−460) polimorfizmleri üç grup karşılaştırıldığı anlamlı fark saptamamışlardır (145). Vannay ve ark.'nın 2005 yılında 1500 gr altında doğan, 115 tedavisiz takip edilen ROP olgusu ve 86 tedavi gerektiren ciddi ROP olgusu ile yaptığı çalışmada rs2010963 polimorfizmi tedavi grubunda istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005)(78). Çalışmamızda rs2010963 polimorfizmi açısından kontrol ve tedavi grubu karşılaştırıldığında, mutant alelin tedavi grubunda 20 kat artmış olduğu ve bunun da ciddi ROP ile ilişkili olduğunu saptadık (p<0,001).

Kalmeh ve ark.'nın 2013 yılındaki aynı çalışmada ROP'u olmayan bebekler, ROP'u olan ancak spontan regrese olan bebekler ve ROP'u olan lazer tedavisi gerektiren bebeklerdeki VEGF-A rs3025039 polimorfizm için gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (144). Yagi ve ark.'nın 2011de Japon bebeklerde yaptığı çalışmada, 30 haftadan önce doğan, 30 theroshold ROP ve 37 non-threshold ROP olgusunda rs3025039 polimorfizmi iki grup arasında karşılaştırılmış. VEGF-A rs3025039 polimorfizminin T alellerinin heterozigot veya homozigot taşıyıcı olduğunda yaklaşık 5 kat theroshold ROP gelişme riskini arttığını saptamışlardır (p=0,023)(146). VEGF-A rs3025039 polimorfizmi, mRNA stabilitesini ve translasyonunu kontrol eden önemli bir düzenleyici bölgesi olan VEGF geninin 3 'UTR'sinde bulunmaktadır (147-149). VEGF-A rs3025039 polimorfizminin plazma VEGF seviyesini etkilediği ve rs3025039 T alelinin yetişkin taşıyıcılarda, plazma VEGF düzeylerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (150-152). Bununla birlikte, immatür gözlerde VEGF seviyesi ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise rs3025039 polimorfizmi tedavi grubunda ROP şiddetini artırması açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). VEGF-A rs3025039 polimorfizmi açısından taşıyıcı (heterozigot) olmak, ciddi ROP riskini yaklaşık 9 kat artırmaktadır.

Hartnett ve ark.'nın 964 yenidoğan ile 2013 yılında yaptığı çalışmada 1324 SNPs taranmıştır. Bebekler ROP'u olmayan bebekler, ciddi ROP'u olmayan bebekler ve ciddi ROP'u olan bebekler olarak 3 gruba ayrılmıştır. ROP olmayan bebekler-ROP olan bebeklerle, ciddi olmayan ROP'lar-ciddi ROPlarla, ROP olmayan bebekler-ciddi olmayan ROP ve ciddi ROP olan grupla karşılaştırılmıştır. Çalışmada birçok polimor-

fizm gruplar arasında karşılaştırılmış ve bunlardan birisi olan EPAS-1 rs13419896 polimorfizminin ciddi ROP riskini yaklaşık 2,4 kat artırdığını saptamışlardır (p=0.0012)(153). Yaptığımız çalışmada rs13419896 polimorfizmi A aleline sahip olgularda ciddi ROP'un anlamlı şekilde arttığını gösterdik (p=0,022).

Rusai ve ark. 2008 yılında 2000 gram altında doğan, 105 tedavi edilen ciddi ROP olgusu ile evre 1 veya 2 ROP'ların oluşturduğu tedavisiz takip edilen 127 ROP olgusu NOS rs2070744 polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. Lojistik regresyon analizinde, erkek cinsiyetin (p = 0.046) ve eNOS aa genotipinin (ab genotipine karşı p = 0.047 ve bb genotipine karşı p = 0.022) tedavi gerektiren ciddi ROP ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(89). Poggi ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı ≤ 28 hafta olan 342 yenidoğanda VEGF-A, eNOS, AGT, AGTR1, ACE ve HMOX-1'in alel ve genotip dağılımını değerlendirmek için retrospektif bir çalışma yapılmış. Çalışmada rs2070744 polimorfizminin RDS, BPD, IKK ve ROP gelişimi üzerinde önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (p=0,001)(3). NOS rs2070744 polimorfizmi Gohari ve ark. tarafından 2019 yılına kadar olan PubMed, Medline, ve Embase veritabanında yer alan, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) ve anjiotensin-1 dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizmlerinin ROP ile ilişkisini içeren 18 vaka-kontrol çalışmasını meta-analiz yapmışlar. 14 çalışmada (810 olgu ve 1754 kontrol) NOS rs2070744 ve rs1799983 polimorfizmlerinin ROP riskini artırmadığı bulunmuştur (154). Yaptığımız çalışmamızda rs2070744 polimorfizminin ciddi ROP ile ilişkili olduğu ve wild genotipin (CC) hiç görülmediğini saptadık (p=0,004). CC genotipinin tedavi grubunda hiç saptanmamış olması bu bölgedeki polimorfizmin ROP şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

VEGF-A rs833061 polimorfizmi Yagi ve ark.'nın yaptığı aynı çalışmada 30 theroshold ROP ve 37 non-threshold ROP olgusu karşılaştırıldığında iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,172)(146). Kwinta ve ark. 2008 yılında yaptığı çalışmada 181 yenidoğanı, ROP'u olmayan preterm bebekler, ROP'u olan ancak tedavi gerektirmeyen bebekler ve ROP'u olan lazer veya kriyoterapi gerektiren preterm bebekler olarak 3 gruba ayırmışlardır. Çalışmada lazer veya kriyoterapi gereken ROP grubunda rs833061 polimorfizminin istatiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (p=0,024) (8). Çalışmamızda rs833061 polimorfizmi ROP saptanan ama tedavi gerektirmeyen ROP olgularında istatiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). VEGF-

A rs833061 polimorfizminin T aleli olan olgularda ciddi ROP açısından koruyucu olduğunu düşündürmektedir.

Hartnett ve ark'nın yaptığı aynı çalışmada ROP olmayan bebekler-ROP olan bebeklerle karşılaştırılmış ve iki grupta da BDNF rs7929344 polimorfizmi taranmıştır. Bu polimorfizm ROP olan bebeklerde istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006)(153). Yaptığımız çalışmamızda kontrol ve tedavi grupları karşılaştırıldığında, BDNF geni rs7929344 polimorfizminde T aleli olan olgularda, ciddi ROP gelişmediği saptadık ve T alelinin koruyucu role sahip olduğunu düşünüyoruz (p=0,019).

Mohamed ve ark.'nın 2009 yılında 347 olgu(102 ROP olgusu, 245 ROP olmayan olgu) ile yaptığı genetik polimorfizm çalışmasında 153 gende 455 SNPs taranmıştır.

Evre 0-I ROP (hastalık yok - hafif hastalık) ile evre II-III ROP'u (daha ciddi hastalık, tedavi gerektiren hastalık) karşılaştıran analizde, EPAS-1 genindeki genetik polimorfizmlerle anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. rs1868085 A/G polimorfizminde, A allelerinin sayısı arttıkça ROP için artmış risk olduğu gösterilmiştir (p=0.001). EPAS-1 genindeki rs1867785 polimorfizmi analiz edildiğinde ROP olgularında istatiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,007)(7). Çalışmamızda EPAS-1 genindeki rs1867785 ve rs1868085 polimorfizmleri, kontrol ve tedavi grupları arasında karşılaştırıldı. rs1867785 polimorfizminde G aleli ve rs1868085 polimorfizminde A aleli olması, ciddi ROP gelişimi açısından koruyucu rolü olduğunu saptadık (p=0,017 ve p=0,017).

Mohamed ve ark.'nın 2009'da yaptığı aynı çalışmada IHH (p=0.003), AGTR1 (p= 0.005), TBX5 (p=0.003), CETP (p=0.004) ve GP1BA'nın (p=0.005) ROP gelişiminde genetik risk faktörler olarak katkıda bulunduğunu göstermişlerdir(7). Hartnett ve ark.'nın 2014 yılında çok düşük doğum ağırlıklı 817 yenidoğanla yaptığı kohort çalışmasında ROP olmayan bebekler-ROP olan bebeklerle, ciddi olmayan ROP'larciddi ROP'larla, ROP olmayan bebekler-ciddi olmayan ROP ve ciddi ROP olan grupla karşılaştırılmıştır. BDNF genindeki iki intronik SNP (rs7934165 ve rs2049046, P <0,001), gözlemsel kohortta ciddi ROP ile ilişkilendirilmiştir. Fakat replikasyon kohortunda rs7934165 ve rs2049046 polimorfizmlerinin ciddi ROP ile arasında bağlantı saptanamamıştır. Gözlemsel ve replikasyon kohort birlikte meta-analiz edildiğinde ise rs7934165 polimorfizminin ciddi ROP ile ilişkili olduğu saptanmıştır (p<0,001)(6).

Çalışmamızda kontrol ve tedavi grupları arasında, rs7934165 ve rs2049046 polimorfizmleriyle ciddi ROP gelişimi arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulamadık (p=0,205 ve 0,792).

Kontrol ve tedavi grubunda; genetik polimorfizmlere ek olarak, çevresel ve demografik faktörlerin ciddi ROP gelişimine katkısı olabilir. Yaptığımız çalışmadaki sonuçlarımızda rs2010963, rs3025039, rs13419896, rs2070744 polimorfizmlerinin, hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini gösterdik; ancak bu bulguları doğrulamak için daha çok sayıda olguyu içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çevresel ve demografik faktörlerin yanında genetik analiz sonuçlarımıza göre genetik yatkınlığın, ROP kliniği ve seyri üzerinde etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda grup 1 ve grup 2 arasında demografik ve çevresel faktörler açısından anlamlı farklar vardı. Bu farkların ROP klinik şiddeti üzerine etkisinin literatürdeki diğer çalışmalarla beraber değerlendirdiğimizde kaçınılmaz olduğunu düşünüyoruz (155). Genetik faktörlerin anlamlı olduğunu bulmamıza rağmen çevresel ve demografik faktörlerin ekarte edilememiş olması çalışmamızın zayıf yönlerinden birisidir.

ROP patogenezini doğrulamak ve güvenilir bir kanıt elde etmek için, daha fazla olgu ve daha fazla gen lokusu ile daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya Sağlık Örgütü tarafından VISION 2020 programı kapsamında, ROP hastalığını kontrol altına alınması hedeflenmiştir (14). Prematür retinopatili bebeklerde doğumdan itibaren rutin göz taramasının yanında erken dönemde genetik tarama yapıp polimorfizmleri saptamak, tedaviye erken dönemde başlamak, görme kaybını kayda değer oranda azaltacaktır. Görme duyusunun bilişsel gelişimde çok önemli bir yeri vardır. Prematüre bebeklerin de doğumdan itibaren bilişsel gelişimini sağlıklı bir şekilde tamamlayıp toplumumuza katkı sağlayacak bireyler olmasını istiyoruz.

ROP patogenezini doğrulamak ve güvenilir bir kanıt elde etmek için, daha fazla olgu ve daha fazla gen lokusu ile daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Başmak H, Niyaz L, Şahin A, Erol N, Gürsoy HHJEjoo. Retinopathy of prematurity: screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. 2010;20(4):752-5.
2. Chan-Ling T, Gole GA, Quinn GE, Adamson SJ, Darlow BAJPir, research e. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective. 2018;62:77-119.
3. Poggi C, Giusti B, Gozzini E, Sereni A, Romagnuolo I, Kura A, et al. Genetic contributions to the development of complications in preterm newborns. PLoS One. 2015;10(7):e0131741.
4. MacDonald M, Goldberg Y, Macfarlane J, Samuels M, Trese M, Shastry BJCg. Genetic variants of frizzled-4 gene in familial exudative vitreoretinopathy and advanced retinopathy of prematurity. 2005;67(4):363-6.
5. Hutcheson KA, Paluru PC, Bernstein SL, Koh J, Rappaport EF, Leach RA, et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. 2005;11:501-8.
6. Hartnett ME, Morrison MA, Smith S, Yanovitch TL, Young TL, Colaizy T, et al. Genetic variants associated with severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. 2014;55(10):6194-203.
7. Mohamed S, Schaa K, Cooper ME, Ahrens E, Alvarado A, Colaizy T, et al. Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. 2009;65(2):193.
8. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJJGsAfC, Ophthalmology E. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. 2008;246(10):1467.
9. Ali AA, Hussien NF, Samy RM, Al Husseiny KJJopo, strabismus. Polymorphisms of vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity. 2015;52(4):245-53.
10. Hartnett ME, Cotten CM, editors. Genomics in the neonatal nursery: focus on ROP. Seminars in perinatology; 2015: Elsevier.
11. Yu C, Yi J, Yin X, Deng Y, Liao Y, Li XJIjoc, et al. Correlation of interactions between NOS3 polymorphisms and oxygen therapy with retinopathy of prematurity susceptibility. 2015;8(11):15250.
12. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster AJTL. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. 1997;350(9070):12-4.
13. Ashton N, Ward B, Serpell GJTBjoo. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. 1954;38(7):397.
14. Gilbert C, Foster AJBotWHO. Childhood blindness in the context of VISION 2020: the right to sight. 2001;79:227-32.
15. Bas AY, Koc E, Dilmen U, Ophthalmology RNSGJBJo. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. 2015;99(10):1311-4.
16. Coats DK, Olitsky SEJU, Waltham, MA. Retinopathy of prematurity: Treatment and prognosis. 2017.
17. Miall L, editor Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine–Diseases of the Fetus and Infant. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2015: Elsevier.
18. Arjamaa O, Nikinmaa MJEer. Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. 2006;83(3):473-83.

19. Lukiw WJ, Ottlecz A, Lambrou G, Grueninger M, Finley J, Thompson HW, et al. Coordinate activation of HIF-1 and NF-κB DNA binding and COX-2 and VEGF expression in retinal cells by hypoxia. 2003;44(10):4163-70.
20. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård A-L, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. 2006;124(12):1711-8.
21. Young T, Mangum B. Antimicrobials. Neofax: A Manual of Drugs Used in Neonatal Care. Thomson Reuters Montvale, NJ, USA; 2010.
22. Chen Y, Xun D, Wang Y-C, Wang B, Geng S-H, Chen H, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in two neonatal intensive care units in North and South China. 2015;128(7):914.
23. Wang Z-H, Gao P-F, Bai H, Li Y-YJIjoo. Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity. 2015;8(6):1207.
24. Wilkinson A, Haines L, Head K, Fielder AJE. UK retinopathy of prematurity guideline. 2009;23(11):2137.
25. Pierce LM, Raab EL, Holzman IR, Ginsburg RN, Brodie SE, Stroustrup AJAjoo. Importance of birth weight as a risk factor for severe retinopathy of prematurity when gestational age is 30 or more weeks. 2014;157(6):1227-30. e2.
26. Kavurt S, Özcan B, Aydemir O, Bas AY, Demirel NJIp. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. 2014;51(10):804-6.
27. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2013;17(3):229-34.
28. Hartnett ME, Toth CAJOS, Lasers, Retina I. Experimental Evidence Behind Clinical Trial Outcomes in Retinopathy of Prematurity. 2019;50(4):228-34.
29. Penn JS, Henry MM, Tolman BLJPr. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. 1994;36(6):724.
30. Colaizy TT, Longmuir S, Gertsch K, Abramoff MD, Klein JM. Use of a Supplemental Oxygen Protocol to Suppress Progression of Retinopathy of Prematurity. Investigative ophthalmology & visual science. 2017;58(2):887-91.
31. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko HJCDoSR. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. 2009(1).
32. McGregor ML, Bremer DL, Cole C, McClead RE, Phelps DL, Fellows RR, et al. Retinopathy of prematurity outcome in infants with prethreshold retinopathy of prematurity and oxygen saturation> 94% in room air: the high oxygen percentage in retinopathy of prematurity study. 2002;110(3):540-4.
33. Port AD, Chan RP, Ostmo S, Choi D, Chiang MFJGsAfC, Ophthalmology E. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. 2014;252(10):1669-77.
34. Küçükevcilioğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SÜ. Ocular morbidities of premature children with mild or no retinopathy of prematurity. 2015.
35. Owen LA, Morrison MA, Hoffman RO, Yoder BA, DeAngelis MMJPo. Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. 2017;12(2):e0171467.
36. Thomas K, Shah P, Canning R, Harrison A, Lee S, Dow KJJon-pm. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. 2015;8(3):207-14.

37. Reyes ZS, Al-Mulaabed SW, Bataclan F, Montemayor C, Ganesh A, Al-Zuhaibi S, et al. Retinopathy of prematurity: revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. 2017;10(1):26.
38. GEBEŞÇE A, USLU H, KELEŞ E, Yildirim A, GÜRLER B, Yazgan H, et al. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. 2016;46(2):315-20.
39. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, Rasmussen S, Bangsgaard R, Fledelius HC, et al. Neonatal risk factors for treatment-demanding retinopathy of prematurity: a Danish national study. 2016;123(4):796-803.
40. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. 2004;292(19):2357-65.
41. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. 2010;125(4):e736-e40.
42. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann OJAoo. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. 2011;129(12):1555-63.
43. Maheshwari R, Kumar H, Paul V, Singh M, Deorari A, Tiwari HJTNmjoI. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in New Delhi. 1996;9(5):211-4.
44. Chye J, Lim C, Leong H, Wong PJAotAoM, Singapore. Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. 1999;28(2):193-8.
45. Shah V, Yeo C, Ling Y, Ho LJAAMS. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. 2005;34(2):169-78.
46. Liu P-M, Fang P-C, Huang C-B, Kou H-K, Chung M-Y, Yang Y-H, et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. 2005;22(02):115-20.
47. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. Pediatrics. 1998;101(4 Pt 1):654-7.
48. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, Mostert M, Farina D, Gomirato GJJop. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. 2006;26(1):23.
49. Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta AJIp. Risk factors of threshold retinopathy of prematurity. 2004;41(7):665-72.
50. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling MJJoP. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. 2001;21(1):21.
51. Inder T, Clemett R, Austin N, Graham P, Darlow B, Health P, et al. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. 1997;131(4):541-4.
52. Stutchfield C, Jain A, Odd D, Williams C, Markham RJE. In response to: Teofili L, et al. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity. 2018;32(6):1156.
53. Wang YC, Chan OW, Chiang MC, Yang PH, Chu SM, Hsu JF, et al. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. Pediatrics and neonatology. 2017;58(3):216-22.
54. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. Early human development. 2001;62(1):57-63.

55. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. The Journal of pediatrics. 2006;149(3):301-7.
56. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. Pediatrics. 1999;104(3 Pt 1):514-8.
57. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. The Journal of pediatrics. 2009;155(3):331-37.e1.
58. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler HJTJop. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. 1978;92(4):529-34.
59. Hungerford J, Stewart A, Hope PJBjoo. Ocular sequelae of preterm birth and their relation to ultrasound evidence of cerebral damage. 1986;70(6):463-8.
60. Ng Y, Fielder A, Levene M, Trounce J, McLellan NJBjoo. Are severe acute retinopathy of prematurity and severe periventricular leucomalacia both ischaemic insults? 1989;73(2):111-4.
61. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KDJAoO. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. 1998;116(5):601-5.
62. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio KM, Dobson V, Tung B, McClead RE, et al. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. 2000;106(5):998-1005.
63. Hussain N, Clive J, Bhandari VJP. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989–1997. 1999;104(3):e26-e.
64. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassur Y, Ben-Sira IJP. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. 1983;72(2):159-63.
65. Kocabeyoğlu S, Kadayýfcýlar S, Eldem B. Retinopathy of Prematurity; Risk Factors, Prognosis and Treatment. 2011;41(3):128-32.
66. Sood BG, Madan A, Saha S, Schendel D, Thorsen P, Skogstrand K, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. 2010;67(4):394.
67. Rao R, Mashburn CB, Mao J, Wadhwa N, Smith GM, Desai NSJPr. Brain-derived neurotrophic factor in infants< 32 weeks gestational age: correlation with antenatal factors and postnatal outcomes. 2009;65(5):548.
68. Hellgren G, Willett K, Engstrom E, Thorsen P, Hougaard DM, Jacobsson B, et al. Proliferative retinopathy is associated with impaired increase in BDNF and RANTES expression levels after preterm birth. 2010;98(4):409-18.
69. Grishanin RN, Yang H, Liu X, Donohue-Rolfe K, Nune GC, Zang K, et al. Retinal TrkB receptors regulate neural development in the inner, but not outer, retina. 2008;38(3):431-43.
70. Rao S, Chun C, Fan J, Kofron JM, Yang MB, Hegde RS, et al. A direct and melanopsin-dependent fetal light response regulates mouse eye development. 2013;494(7436):243.
71. Wong KYJJoN. A retinal ganglion cell that can signal irradiance continuously for 10 hours. 2012;32(33):11478-85.
72. Sennlaub F, Chemtob S. VEGFR-1: a safe target for prophylaxis of retinopathy of prematurity? : Nature Publishing Group; 2004.

73. Shastry BS, Qu XJGsAfC, Ophthalmology E. Lack of association of the VEGF gene promoter (− 634 G→ C and− 460 C→ T) polymorphism and the risk of advanced retinopathy of prematurity. 2007;245(5):741-3.
74. Wei M-H, Popescu NC, Zimonjic D, Lerman M, Merrill MJHg. Localization of the human vascular endothelial growth factor gene, VEGF, at chromosome 6p12. 1996;97(6):794-7.
75. Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, Obermayer-Pietsch B, Pilger EJJovr. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. 2000;37(6):443-8.
76. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. Cytokine. 2000;12(8):1232-5.
77. Cooke RW, Drury JA, Mountford R, Clark DJIo, science v. Genetic polymorphisms and retinopathy of prematurity. 2004;45(6):1712-5.
78. Vannay A, Dunai G, Banyasz I, Szabo M, Vamos R, Treszl A, et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. Pediatr Res. 2005;57(3):396-8.
79. Vailati FB, Crispim D, Sortica DA, Souza BM, Brondani LA, Canani LH. The C alele of -634G/C polymorphism in the VEGFA gene is associated with increased VEGFA gene expression in human retinal tissue. Investigative ophthalmology & visual science. 2012;53(10):6411-5.
80. Tian H, McKnight SL, Russell DWJG, development. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. 1997;11(1):72-82.
81. Morita M, Ohneda O, Yamashita T, Takahashi S, Suzuki N, Nakajima O, et al. HLF/HIF-2α is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. 2003;22(5):1134-46.
82. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. 2005;353(8):782-92.
83. Takagi H, Watanabe D, Suzuma K, Kurimoto M, Suzuma I, Ohashi H, et al. Novel role of erythropoietin in proliferative diabetic retinopathy. 2007;77(3):S62-S4.
84. Hardy P, Lamireau D, Hou X, Dumont I, Abran D, Nuyt AM, et al. Major role for neuronal NO synthase in curtailing choroidal blood flow autoregulation in newborn pig. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 2001;91(4):1655-62.
85. Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS, Luu CD, Ling EA. Cellular and vascular changes in the retina of neonatal rats after an acute exposure to hypoxia. Investigative ophthalmology & visual science. 2009;50(11):5364-74.
86. Brooks SE, Gu X, Samuel S, Marcus DM, Bartoli M, Huang PL, et al. Reduced severity of oxygen-induced retinopathy in eNOS-deficient mice. 2001;42(1):222-8.
87. Ando A, Yang A, Mori K, Yamada H, Yamada E, Takahashi K, et al. Nitric oxide is proangiogenic in the retina and choroid. 2002;191(1):116-24.
88. Yanamandra K, Napper D, Pramanik A, Bocchini Jr JA, Dhanireddy R. Endothelial nitric oxide synthase Genotips in the etiology of retinopathy of prematurity in premature infants. Ophthalmic genetics. 2010;31(4):173-7.
89. Rusai K, Vannay A, Szebeni B, Borgulya G, Fekete A, Vásárhelyi B, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene T− 786C and 27-bp repeat gene polymorphisms in retinopathy of prematurity. 2008;14:286.

90. Azmy R, Dawood A, Kilany A, El-Ghobashy Y, Ellakwa AF, El-Daly MJTaocg. Association analysis of genetic variations of eNOS and α2β1 integrin genes with type 2 diabetic retinopathy. 2012;5:55.
91. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and Early Course of Retlnonathy of Prematurity. 1991;98(11):1628-40.
92. Pediatrics AAoPJ. An international classification of retinopathy of prematurity. 1984;74(1):127-33.
93. ophthalmology ICftCoRoPJAo. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. 2005;123(7):991.
94. Cusick M, Charles MK, Agron E, Sangiovanni JP, FERRIS III FL, Charles SJR. Anatomical and visual results of vitreoretinal surgery for stage 5 retinopathy of prematurity. 2006;26(7):729-35.
95. Ophthalmol CfRoPCGJA. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. 1994;112:903-12.
96. Trial S-RMJP. Supplemental therapeutic oxygen for prethrehold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. 2000;105(2):295-310.
97. ophthalmology ETfRoPCGJAo. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. 2003;121(12):1684.
98. Flynn JT, Bancalari EJJoAAfPO, Strabismus. On “Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes”. 2000;4(2):65-6.
99. Soejima N, Takagi I, Takashima YJFOJ. Clinical studies on retinopathy of prematurity, severe and rapidly progressive type. 1976;27(1):155-61.
100. Morizane HJNGGZ. Initial sign and clinical course of the most severe form of acute proliferative retrolental fibroplasia (type II)(author's transl). 1976;80(1):54-61.
101. Uemura Y, Tsukahara I, Nagata MJCsRAbtJMoH, Welfare. Diagnostic and therapeutic criteria for retinopathy of prematurity. 1974.
102. Kushner BJ, Essner D, Cohen IJ, Flynn JTJAoO. Retrolental fibroplasia: II. Pathologic correlation. 1977;95(1):29-38.
103. Katz X, Kychenthal A, Dorta PJJoAAfPO, Strabismus. Zone I retinopathy of prematurity. 2000;4(6):373-6.
104. Wilkinson A, Haines L, Head K, Fielder AJEhd. UK retinopathy of prematurity guideline. 2008;84(2):71-4.
105. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2013;131(1):189-95.
106. Section on Ophthalmology American Academy of P, American Academy of O, American Association for Pediatric O, Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2006;117(2):572-6.
107. Wilkinson A, Haines L, Head K, Fielder AJEhd. UK retinopathy of prematurity guideline. 2008;84(2).
108. Repka MX, Tung B, Good WV, Shapiro M, Capone A, Baker JD, et al. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (ETROP). 2006;124(1):24-30.
109. Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P, Fleisher BE, Landers MB. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 1997;17(6):434-8.

110. Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, Gerdes J, Bowen FW, Bhutani VJTJop. Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. 1995;127(4):632-9.
111. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, Van Heuven W, Fielder ARJNEJoM. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. 1998;338(22):1572-6.
112. Xu Y, Zhou X, Zhang Q, Ji X, Zhang Q, Zhu J, et al. Screening for retinopathy of prematurity in China: a neonatal units–based prospective study. 2013;54(13):8229-36.
113. Brooks SE, Johnson M, Wallace DK, Paysse EA, Coats DK, Marcus DMJAjoo. Treatment outcome in fellow eyes after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. 1999;127(1):56-61.
114. Tasman WJAoO. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 1988;106(4):463-4.
115. Jandeck C, Kellner U, Heimann H, Foerster MJDOZdDOG. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP). 2005;102(1):33-8.
116. Pediatrics AAoPSoOJ. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. 2013;131(1):189-95.
117. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W, Cassady J, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. 1992;326(16):1050-4.
118. Coats DK, Miller AM, McCreery KMB, Holz ER, Paysse EAJO. Involution of threshold retinopathy of prematurity after diode laser photocoagulation. 2004;111(10):1894-8.
119. Paysse EA, Miller A, McCreery KMB, Coats DKJO. Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. 2002;109(9):1662-5.
120. Pecen PE, Kaiser PKJCoio. Current phase 1/2 research for neovascular age-related macular degeneration. 2015;26(3):188-93.
121. Nguyen TT, Guymer RJErocp. Conbercept (KH-902) for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. 2015;8(5):541-8.
122. Micieli JA, Surkont M, Smith AFJAjoo. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. 2009;148(4):536-43. e2.
123. Castellanos MAM, Schwartz S, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado HJBJoO. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. 2013;97(7):816-9.
124. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. The New England journal of medicine. 2011;364(7):603-15.
125. Good WV, Palmer EAJNEJM. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. 2011;364(2359):2361-52.
126. Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus. 2015.
127. Wu W-C, Lien R, Liao P-J, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreous bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. 2015;133(4):391-7.
128. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi AJGsAfC, Ophthalmology E. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. 2008;246(7):1061.

129. Kim R, Kim YCJJoo. Posterior pole sparing laser photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab injection in posterior retinopathy of prematurity. 2014;2014.
130. Vinekar A, Trese M, Capone Jr AJAJO. Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity (PHOTOROP) Cooperative Group. Evolution of retinal detachment in posterior retinopathy of prematurity: Impact on treatment approach. 2008;145(3):548-55.
131. Hartnett ME, Mccolm JRJR. Retinal features predictive of progressive stage 4 retinopathy of prematurity. 2004;24(2):237.
132. Repka MX, Tung B, Good WV, Capone A, Jr., Shapiro MJ. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 2011;129(9):1175-9.
133. Trese MT. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 1994;101(1):23-6.
134. Sears JE, Sonnie CJAjoo. Anatomic success of lens-sparing vitrectomy with and without scleral buckle for stage 4 retinopathy of prematurity. 2007;143(5):810-3.
135. Ilıkkan D, Vural M, Karaçorlu M, Ilıkkan B, Perk Y, İlker ÖJCTFVÇSvHD. Prematüre bebeklerde retinopati taraması. 2000;44:122-7.
136. Lakhanpal RR, Sun RL, Albini TA, Holz ERJO. Anatomic success rate after 3-port lens-sparing vitrectomy in stage 4A or 4B retinopathy of prematurity. 2005;112(9):1569-73.
137. Capone Jr A, Trese MTJO. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. 2001;108(11):2068-70.
138. Prenner JL, Capone Jr A, Trese MTJO. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. 2004;111(12):2271-3.
139. Maguire AM, Trese MTJAoO. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. 1992;110(2):284-6.
140. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. 1993;100(2):230-7.
141. Repka MX, Palmer EA, Tung BJAoO. Involution of retinopathy of prematurity. 2000;118(5):645-9.
142. Cats BP, Tan KEJJopo, strabismus. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long-term (6-10 years) ophthalmological morbidity. 1989;26(6):271-5.
143. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good WV, et al. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: findings to 3 years of age. 2009;116(2):332-9.
144. Kalmeh ZA, Azarpira N, Mosallaei M, Hosseini H, Malekpour Z. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for retinopathy of prematurity in South of Iran. Molecular biology reports. 2013;40(7):4613-8.
145. Kaya M, Çokakli M, Berk AT, Yaman A, Yesilirmak D, Kumral A, et al. Associations of VEGF/VEGF-Receptor and HGF/c-Met promoter polymorphisms with progression/regression of retinopathy of prematurity. Current eye research. 2013;38(1):137-42.
146. Yagi M, Yamamori M, Morioka I, Yokoyama N, Honda NA. VEGF 936C> T is predictive of threshold retinopathy of prematurity in Japanese infants with a 30-week gestational age or less. Res Rep Neonatol. 2011;1:5-11.
147. Ciais D, Cherradi N, Bailly S, Grenier E, Berra E, Pouyssegur J, et al. Destabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by the zinc-finger protein TIS11b. Oncogene. 2004;23(53):8673-80.

148. Pagès G, Pouysségur J. Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene–a concert of activating factors. Cardiovascular research. 2005;65(3):564-73.
149. Ray PS, Jia J, Yao P, Majumder M, Hatzoglou M, Fox PL. A stress-responsive RNA switch regulates VEGFA expression. Nature. 2009;457(7231):915-9.
150. Krippl P, Langsenlehner U, Renner W, Yazdani-Biuki B, Wolf G, Wascher TC, et al. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. International journal of cancer. 2003;106(4):468-71.
151. Zhai R, Gong MN, Zhou W, Thompson TB, Kraft P, Su L, et al. Genotips and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS. Thorax. 2007;62(8):718-22.
152. Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, Obermayer-Pietsch B, Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. Journal of vascular research. 2000;37(6):443-8.
153. Hartnett M, Morrison M, Page G, Cotten M, Murray J, DeAngelis M. Candidate Gene Study of Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birthweight Infants from the Neonatal Research Network. Steroids. 2013;218(82.9):82.9.
154. Gohari M, Dastgheib SA, Noorishadkam M, Lookzadeh MH, Mirjalili SR, Akbarian-Bafghi MJ, et al. Association of eNOS and ACE polymorphisms with retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. Fetal and pediatric pathology. 2019:1-12.
155. Smith L. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Acta Pædiatrica. 2002;91:26-8.