



# Prematüre Retinopatisi Etyopatogenezinde Serum Eritropoetin, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

## *Serum Erythropoietin, Insulin-Like Growth Factor 1 and Vascular Endothelial Growth Factor in Ethiopathogenesis of Retinopathy of Prematurity*

Özlem Yenice, Ahmed Ashour, Eren Çerman, Rıdvan Fırat\*, Goncağül Haklar\*, Önder Şirikçi\*, İpek Akman\*\*, Haluk Kazakoğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*\*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı prematüre retinopatisi (PR) patogenezinde muhtemelen önemli rol oynayan eritropoetin (EPO), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1), serum değerlerini belirlemek ve birbirleri ile olan ilişkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 32 haftadan düşük doğumlu ya da 2000 gr'dan az doğum ağırlıklı 93 yenidoğan ileriye yönelik olarak incelenmiştir. Eritropoetin, VEGF ve IGF-1 seviyelerini belirlemek için kordon kanından örnekler toplanmış ve -80 °C'de muhafaza edilmiştir. Sitokinlerin serum değerleri PR olan (PR+) ve olmayan (PR-) bebeklerde belirlenerek birbirleri ile ilişkileri incelenmiştir.

**Sonuçlar:** Prematüre retinopatisi 57 (%61,3) bebekte gözlemlendi. PR+ ve PR- grupları arasında doğum ağırlıkları (1678,06±326,03 gr; 1383,95±343,23 gr, p=0,001) ve doğum haftaları (29,65±2,34 hafta; 32,22±1,49 hafta, p=0,001) için anlamlı derecede fark mevcuttu. Ayrıca IGF-1 değerleri doğum ağırlığı (r=0,509; p=0,001) ve doğum haftası (r=0,586; p=0,001) ile anlamlı bir korelasyon gösterdi. Prematüre retinopatisi olmayan grubun ortanca serum değerleri IGF-1 için 19,45 ng/ml (0-40 ng/ml), VEGF için 1159,5 pg/ml (396,59 - 2389,25 pg/ml) ve EPO için 6,14 mU/ml (2,6- 35,4 mU/ml) olarak ölçüldü. PR (+) grubunda ise ortanca serum değerleri IGF-1 için 0 ng/ml (0- 30,6 ng/ml), VEGF için 864,98 pg/ml (182,57-2133,05 pg/ml) ve EPO için 6,07 mU/ml (2,6-90,02) olarak ölçüldü. PR (+) grubunda IGF-1(p=0,008) değerleri ve VEGF değerleri (p=0,011) anlamlı olarak düşük bulundu. VEGF değerleri EPO ile (r=0,275; p=0,019) anlamlı bir korelasyon gösterdi.

**Tartışma:** Yenidoğanlarda PR geliştirme riskini değerlendirmek için serum IGF-1 ve VEGF değerleri ölçülebilir. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 423-8)

**Anahtar Kelimeler:** Prematür retinopatisi, eritropoetin, VEGF, IGF-1

### Summary

**Purpose:** The aim of this study was to determine the serum levels of erythropoietin (EPO), vascular endothelial growth factor (VEGF) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) that possibly play an important role in the pathogenesis of retinopathy of prematurity (ROP) and to investigate their relationship with each other.

**Material and Method:** In this study, 93 infants with gestational age of less than 32 weeks or had a birth weight of less than 2000 g were investigated prospectively. To determine levels of EPO, VEGF and IGF-1, samples were collected from cord blood and were reserved at -80°C. Serum levels of cytokines in babies with and without ROP (ROP+ and ROP-) were determined and their relationship with each other was investigated.

**Results:** ROP was found in 57 (61.3%) babies. There was a significant difference between ROP- and ROP+ groups for birth weight (1678.06±326.03 g; 1383.95±343.23 g; p=0,001) and birth week (29.65±2.34 weeks; 32.22±1.49 weeks; p=0,001) correspondingly. Besides, IGF-1 levels correlated significantly with birth weight (r=0.509; p=0.001) and birth week (r=0.586, p=0.001). Median serum levels in ROP(-) group were 19.45 ng/ml (0-40 ng/ml) for IGF-1, 1159.5 pg/ml (396.59-2389.25 pg/ml) for VEGF, and 6.14 mU/ml (2.6-35.4 mU/ml) for EPO. The median serum levels in ROP+ group were 0 ng/ml (0-30.6 ng/ml) for IGF-1, 864.98 pg/ml (182.57-2133.05 pg/ml) for VEGF, and 6.07 mU/ml (2.4-90.2 mU/ml) for EPO. Levels of IGF-1 (p=0.008) and VEGF (p=0.011) were significantly lower in the ROP(+) group. Serum VEGF correlated with EPO levels (r=0.275; p=0.019).

**Discussion:** Serum IGF-1 and VEGF levels at birth may be measured to assess the risk for developing ROP. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 423-8)

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

## Giriş

Prematüre retinopatisi (PR) erken doğan ve düşük ağırlıklı bebeklerde retina damarlarının anormal proliferasyonu ile seyreden bir hastalıktır. İlerlemiş PR körlükle sonuçlanabildiğinden dolayı erken doğumlu bebekler için en önemli morbidite sebeplerindendir. Bu nedenle erken doğan bebeklerin göz taraması büyük önem taşımaktadır. Yurt dışında önerilen kriterlerden farklı olarak, ülkemizde 34 haftanın ve 1500 g'ın altında doğan tüm prematüre bebekler PR açısından taranmaktadır. Ancak muayenenin yarattığı stres, dilatasyon sırasında kullanılan damlaların yan etkileri dikkate alındığında PR'de en etkili tarama yöntemleri güncel bir konudur. Sadece risk faktörleri olan ve hatta bazı mediyatörlerin kan seviyelerinin farklı olduğu tespit edilen bebeklerin taranması fikri ortaya konulmuştur.<sup>1</sup>

Son dönemde yapılan çalışmalar PR'nin patogeneğinde insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), eritropoetin (EPO) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi faktörlerin önemini göstermektedir.<sup>2-4</sup>

Vasküler endotelial büyüme faktörü normal vasküler gelişim için gerekli bir ajandır. Prematüre bebeklere akciğer olgunlaşması yetersizliği dolayısıyla verilen oksijen tedavisi VEGF seviyelerini baskılamaktadır. Düşen VEGF seviyeleri endotelde apoptoza ve vasküler tıkanıklıklara sebep olmaktadır.<sup>5</sup> Prematüre retinopatisinin birinci fazında bunlar gerçekleşirken ikinci fazında ise damarlardaki tıkanmalara bağlı gelişen hipoksi VEGF salınımını tetikler ve neovaskülarizasyonlara sebep olur.<sup>6</sup>

Eritropoetin yenidoğanda karaciğerden erişkinde ise böbrekten salgılanan bir hormondur ve VEGF'den bağımsız olarak neovaskülarizasyonda etkilidir.<sup>2</sup> Fare modellerinde VEGF'e benzer şekilde, retinadan salınan EPO'nin baskılandığı hiperoksi fazında, ekzojen EPO verilmesinin retina damarlarında endotel kaybını önlediği, hipoksi fazında ise EPO düzeyinin yükselmesinin retinada patolojik proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup>

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, PR'nin erken fazında VEGF'in maksimum aktivasyonu için gereklidir. Ancak prematüre çocuklarda IGF-1 seviyeleri düşüktür ve bu durum VEGF'in baskılanmasına ve endotel proliferasyonunun erken fazda yetersiz kalmasına neden olmaktadır.<sup>8</sup> Yapılan bir çalışmada erken doğan bebeklerde serumda IGF-1 düzeyi yeterli olarak tespit edilen bebeklerde PR muayenesinin yapılmasının gereksiz olduğu ve bu yöntemin gereksiz muayene edilecek bebekleri önemli ölçüde azaltabileceği bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Biz bu çalışma ile PR hastalığının patogeneğinde rol oynayan IGF-1, VEGF ve EPO seviyelerini tespit etmeyi, bu mediyatörlerin PR gelişimiyle ve birbirleriyle olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 06.06.2008 / 05.10.2008 tarihleri arasında tarafımızdan PR açısından muayene edilen 32 haftanın veya

2000 gramın altında olan 93 bebek dahil edildi. Herhangi bir doğumsal kromozom anomalisi olan veya aile onamı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için hastanemizin etik kurulundan Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/748 numaralı onay alındı.

Yenidoğanın ilk göz muayenesi, doğum sonrası 4.-6. haftalarda veya son adet tarihinden sonraki 31-33. haftalarda, geç olan tarih esas alınarak yapıldı. Hastaların tanıları ve takip aralıkları American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus ve American Academy of Ophthalmology'nin ortak kararı doğrultusunda bildirilen tarama protokolüne göre belirlendi.<sup>10</sup>

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 3cc kordon kan örnekleri doğumdan hemen sonra bebeğin kordon kanından alınarak jelli tüplere konulup yer çekiminin 3500 katı güçte 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri -80°C' de saklandı.

Serum IGF-1 ve EPO düzeyleri katı fazlı enzim işaretli kemilüminesans immunometrik yöntem ile otomatize olarak çalışıldı (Immulate 2000, Siemens, A.B.D.). Üretici firma tarafından sunulan verilerde çalışma içi değişkenlik katsayıları IGF-1'de 77-1358 ng/mL konsantrasyon aralığı için %2,4-%3,9 arasında ve toplamda %4,7-%7,7 arasında ve EPO'da 4,1-184 mU/ml konsantrasyon aralığı için %5,2-%5,6 arasında ve toplamda %5,8-%5,9 arasında değişmiştir. Serum VEGF düzeyleri ise manuel metod kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Sonuçlar SPSS istatistiksel analiz programı ile dağılımın düzgün olduğu değerler parametrik testlerle, dağılımın düzgün olmadığı değerler ise parametrik olmayan testler kullanılarak incelendi. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastaların IGF-1, VEGF ve EPO değerleri arasındaki fark Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Prematüre retinopatisi evresi ile incelenen faktörler arasındaki ilişki ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 değerlerinin tespitinde kullanılan kir 15 ng/ml altındaki değerleri tespit edemediğinden IGF-1<15 ng/ml olan olgular 0 ng/ml olarak kabul edildi.

## Sonuçlar

Muayene edilen 93 bebeğin doğum haftaları, doğum kiloları ve PR evreleri Tablo 1 de görülmektedir. Bebeklerin 57'sinde PR saptanırken (%61,3) bu bebeklerin 23'ünde (%40,4) Evre 1, 27'sinde (%47,4) Evre 2, 7'sinde (%12,3) Evre 3 PR saptandı. Dört bebekte ise eşik hastalık mevcutken Evre 4 veya 5 PR gelişen hastaya ise rastlanmadı. Prematüre retinopatisi olan grubun doğum ağırlıkları ve doğum haftası değerleri PR olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001, Tablo 1).

Prematüre retinopatisi olan ve olmayan grupta sitokinlerin dağılımı Tablo 2'de görülmektedir. Prematüre retinopatisi olan grupta IGF-1 (p=0,008) ve VEGF (p=0,0011) değerleri PR olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Eritropoetin (p=0,56) değerleri ile PR'nin varlığı arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Büyüme faktörlerinin PR evrelerine göre dağılımı ise Tablo 3'de görülmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ile PR'nin evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, PR evresi yükseldikçe yenidoğanın kordon kanındaki IGF-1 değerleri anlamlı derecede daha az bulundu ( $p=0,004$ , Şekil 1).

Tüm bebeklerde IGF-1 değerleri ile demografik özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde IGF-1 değerlerinin doğum ağırlığı ( $r=0,436$ ;  $p=0,001$ ; Şekil 2) ve doğum haftası ( $r=0,515$ ;  $p=0,001$ ; Şekil 3) ile anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Vasküler endotelial büyüme faktörü ve EPO için ise doğum ağırlığı ya da doğum haftası ile anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Vasküler endotelial büyüme faktörü ( $p=0,064$ ) ve EPO ( $p=0,53$ ) değerleri ile PR evresi arasında da anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Şekil 4 ve 5).

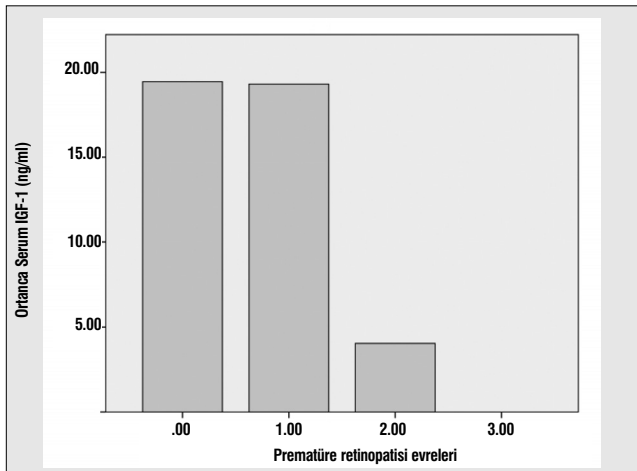
Ölçülen IGF-1, EPO ve VEGF değerlerinin birbirleri ile olan ilişkileri incelendiğinde VEGF değerleri ile EPO'nun ( $r=0,275$ ,  $p=0,019$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu ancak IGF-1 seviyeleri ile diğer sitokinlerin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

## Tartışma

### Prematüre Retinopatisinde Serum IGF-1 Düzeyleri

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 retinanın normal gelişiminde endotelin gelişimini etkileyen anjiyogenik bir faktördür.<sup>11</sup> Retina endotel hücrelerinde, maksimum VEGF aktivasyonu için yüksek IGF-1 düzeylerine ihtiyaç duyulur.<sup>12</sup> Preterm bebeklerde doğumdan sonraki 2 ay boyunca düşük IGF-1 düzeylerinin düşük fiziksel büyüme ile orantılı olduğu ve bunun da ileri evre PR riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>13</sup> Serum IGF-1 düzeylerinin PR evresi arttıkça anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Örneğin Hellström ve ark.'nın<sup>9</sup> yaptığı çalışmada evre 3 PR olan bebeklerde ortalama IGF-1 düzeyi  $25 \pm 2,4$  ng/ml, evre 1 ve 2 bebeklerde  $29 \pm 1,7$  ng/ml, PR olmayan grupta ise  $33 \pm 1,7$  ng/ml olarak bulunmuştur.

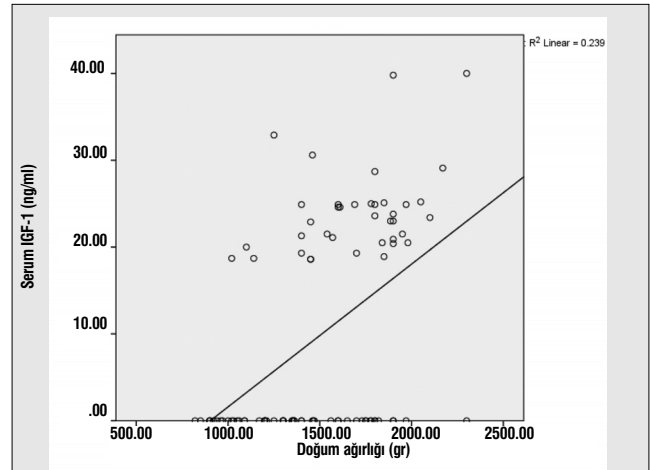
Villegas ve ark.'nın<sup>14</sup> yaptığı çalışmada 1500 gr ve 32. gestasyonel hafta altındaki 74 bebek incelenmiştir. Bebeklerin



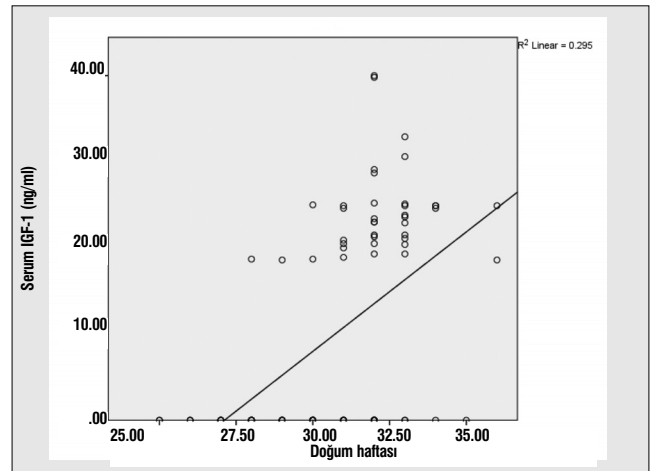
Şekil 1. Serum IGF-1 ortalama değerlerinin prematüre retinopatisi evresine göre grafiksel dağılımı

PR açısından ilk göz muayeneleri postnatal 4. ile 6. haftalar arasında yapılmış ve muayene sonrasında periferik venöz kan örnekleri de alınmıştır. Prematüre retinopatisi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında PR olan grupta serum IGF-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Perez ve ark.<sup>4</sup> yaptıkları çalışmada IGF-1 değerlerinin PR gelişimi açısından iyi bir prediktör olduğunu ifade etmektedirler.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu çalışmalarla uyumlu olarak evre 3 bebeklerin hepsinde IGF-1 değerleri ölçülebilir sınırın altında bulunurken evre 2'de ortalama değer 5,07 ng/ml, Evre 1'de 18,7 ng/ml ve PR olmayan bebeklerde 19,4 ng/ml olarak tespit edilmiştir (Şekil 1). Bu sonuçlar doğum esnasında kordon kanında IGF-1 seviyeleri azaldıkça PR gelişme riskinin arttığı ve dolayısıyla bir prediktör olarak kullanılabilceği fikrini desteklemektedir. Bunun yanısıra yukarıda bahsi geçen çalışmalar kesitsel olarak PR olan hastaların periferik kanlarındaki IGF-1 seviyelerini doğumdan sonraki dönemlerde incelemektedir. Serum IGF-1 seviyeleri doğum sonrası dış faktörlerden etkilenebilir. Bizim çalışmada



Şekil 2. Doğum ağırlığı ile serum IGF-1 seviyelerinin korelasyonu



Şekil 3. Doğum haftası ile serum IGF-1 seviyelerinin korelasyonu

yenidoğanların örnekleri ileriye yönelik olarak olarak incelenmiştir. Örnekler doğum sırasında bebeğin göbek kordonundan alındığından, PR geliştirme riski yüksek olan bebeklerin IGF-1 değerlerinin doğumdan sonra düşmediği, doğumdan itibaren düşük olduğu görülmektedir. Bu bulgu PR patogenezi anlamamızda yardımcı bir bulgudur.

#### Prematüre Retinopatisinde VEGF'in Yeri

Vasküler endotel büyüme faktörü endotele özgü bir mitojendir ve özellikle hipoksik koşullar altında hücrelerden salınımı artar.<sup>15,16</sup> Vasküler endotel büyüme faktörü embriyogenez sırasında, normal anjiyogenezde, doğum sonrasında ve patolojik koşullarda retinanın anormal neovaskülarizasyonunda önemli rol oynar. Vasküler endotel büyüme faktörü geni oksijen basıncına duyarlıdır. Hipoksiye maruz kalan hücrelerde VEGF gen aktivasyonu gerçekleşir ve sonuçta VEGF üretimi artarken, hiperoksida üretim azalır.<sup>17</sup> Ülkemizde 405 prematüre bebek ile yapılan bir çalışmada da mekanik ventilasyon ile oksijen tedavisi verilen prematür bebeklerde PR riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>18</sup>

Term bebeklerde doğumdan sonra ilk haftalarda serum VEGF düzeyleri 200-450 pg/ml arasında değişir ve sonraki aylarda erişkin düzeylerine (10-110 pg/ml) ulaşır.<sup>19</sup> Preterm bebeklerde ise hayatın ilk haftasında plazma VEGF düzeyleri 48 pg/ml gibi düşük değerlerde olduğu tespit edilmiştir.<sup>19</sup>

Literatürde PR hastalarında serum VEGF düzeyini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kwinta ve ark.<sup>20</sup> 32 gestasyonel hafta öncesinde doğmuş ve 1500 gr altında olan 128 hastanın doğum sonrası 2., 3. ve 4. haftalarda periferik venöz damarlardan kan alınarak serum VEGF seviyelerini ELISA

yöntemi ile incelemiştir. Prematüre retinopatisi nedeni ile tedavi olan grupta serum VEGF düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmış ve doğumdan sonraki 20. günde VEGF değeri düşüklüğünün ileri PR gelişim riskini tahmin etmede yararlı olabileceği gösterilmiştir. Villegas ve ark.<sup>14</sup> PR olan grupta ortalama serum VEGF düzeyini sağlıklı bebeklerden anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Buna karşılık Pieh ve ark.<sup>21</sup> 32 haftanın altında 63 preterm bebek üzerinde yaptığı çalışmada bebeklerden doğumdan sonra beşinci günden itibaren 15. haftaya kadar venöz kan toplanarak VEGF düzeyine bakmışlar ve PR grubu ile, PR olmayan grup arasında ortanca plazma VEGF düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır.

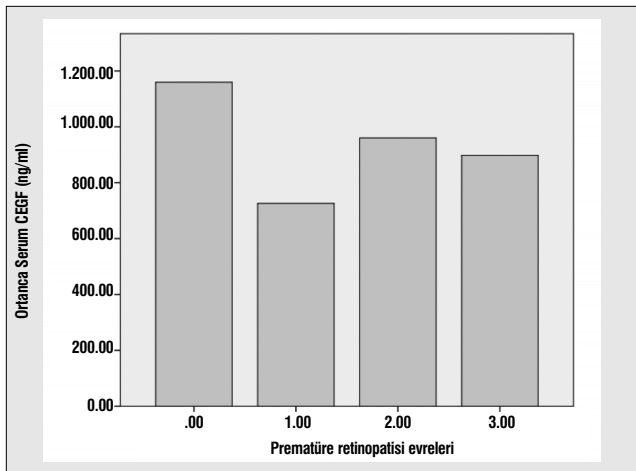
Sonmez ve ark.<sup>22</sup> evre 4 PR olan 22 gözden (12 vasküler olarak aktif, 10 vasküler olarak inaktif) alınan vitreus örneklerini incelemiştir. Doğumsal katarakt cerrahisi uygulanan 5 gözün vitreus örneklerini ise kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Vasküler olarak aktif gözler ve vasküler olarak inaktif gözlerin vitreus örneğindeki VEGF düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Montoya ve ark.<sup>23</sup> da benzer şekilde vitreus içindeki VEGF seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulurken serum seviyelerini kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulmamışlardır. Ancak vitreus VEGF seviyelerini değerlendirirken VEGF'in bir kısmının kan retina bariyerinin bozulmasıyla vitreusa sistemik yoldan geçiş yaptığını önceki bir çalışmamız düşündürmektedir.<sup>24</sup> Bu nedenle bu bebeklerde vitreus VEGF değerlerinin serum VEGF değerlerinden etkilenebileceği dikkate alınmalıdır.

Bu çalışmalar PR hastalarının geç döneminde VEGF değerlerinin yüksek seyrettiğini düşündürmektedir. Smith LE'nin 25 2008 yılında yaptığı bir derlemede VEGF'in PR'nin ikinci yani neovasküler fazında yükseldiğinden bahsedilmektedir

**Tablo 1.** Doğum haftası ve ağırlığının prematüre retinopatisi (PR) olan ve olmayan hastalardaki dağılımı

	Doğum Ağırlığı (gr)	Doğum Haftası	P*
PR olmayan	1678,06±326,03	32,22±1,49	0,001
PR olan	1383,95±343,23	29,65±2,34	0,001

\*Independent Samples T testi



**Şekil 4.** Serum VEGF ortanca değerlerinin prematüre retinopatisi evresine göre grafiksel dağılımı

**Tablo 2.** Serum sitokin ortanca değerlerinin prematüre retinopatisi olan ve olmayan hastalarda dağılımı

	IGF-1 (ng/ml) * Ortanca (min-maks)	VEGF (pg/ml)** Ortanca (min-maks)	EPO (mU/ml)** Ortanca (min-maks)
PR olmayan			
PR olan	19,45(0-40) 0(0-30,6)	1159,5(396,6-2389,25) 864,98(182,57-2133,05)	6,14(2,6-35,4) 6,07(2,40-90,2)

\* Mann-Whitney U Testi, p=0,008

\*\* Mann-Whitney U Testi, p=0,011

\*\*\* Mann-Whitney U Testi, p>0,05

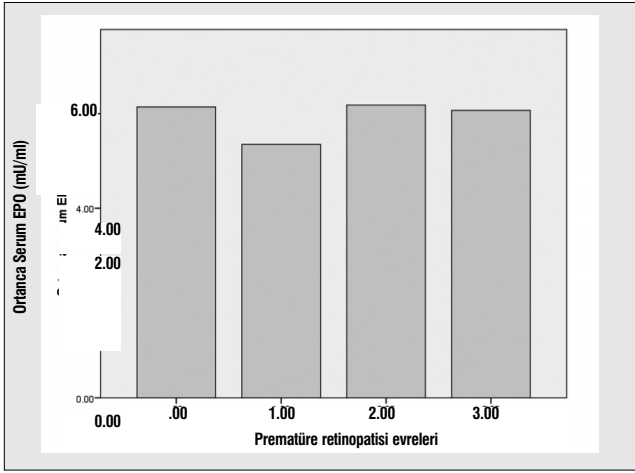
**Tablo 3.** Serum sitokin ortanca değerlerinin prematüre retinopatisi evresine göre dağılımı

	IGF-1 (ng/ml)* Ortanca (min-maks)	VEGF (pg/ml)** Ortanca (min-maks)	EPO (mU/ml) Ortanca (min-maks)
PR olmayan	19,45 (0-40)	1159,5 (396,6-2389,25)	6,14 (2,6-35,4)
Evre 1	18,7 (0-30,6)	726,23 (348,94-1838,4)	5,35 (2,40-34,40)
Evre 2	0 (0-25)	960,1 (229,3-2133,05)	6,18 (2,66-90,20)
Evre 3	0 (0-0)	897,98 (182,57-1291,9)	6,07 (4,82-32,1)

\*Kruskal-Wallis Testi, p=0,008

\*\*Kruskal-Wallis Testi, p>0,05

\*\*\*Kruskal-Wallis Testi, p>0,05



**Şekil 5.** Serum EPO ortanca değerlerinin prematür retinopatisi evresine göre grafiksel dağılımı

ancak birinci fazında doğumdan sonra gelişen göreceli hiperoksiye bağlı olarak serum VEGF değerlerinin düşebileceği görüşü savunulmaktadır. Gerçekten de rat modellerinde hiperoksinin birinci faz ile uyumlu olarak serum VEGF değerlerini düşürdüğü gösterilmiştir.<sup>26</sup> Ancak PR gelişen bebeklerde birinci faz ile uyumlu olarak düşük serum VEGF ve PR ilişkisini gösteren bir çalışma yoktur. Bu çalışmada ise özgün olarak PR'nin ilk fazında gerçekleştiği varsayılan serum VEGF değerlerindeki düşüş, infantların doğumu esnasında kordon kanında tespit edilmiş ve ileriye yönelik olarak incelendiğinde PR gelişmesi riski ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Bunun yanısıra örnekler kordon kanından toplandıktan, bebekler doğum sonrası gelişen göreceli hiperoksi ortamına henüz maruz kalmamışlardır. Dolayısıyla bu çalışmada PR gelişme riski yüksek olan bebeklerin doğum sırasında serum VEGF değerlerinin zaten düşük olduğu ve belki de bu nedenle dış ortamın göreceli hiperoksisine daha duyarlı oldukları gösterilmiştir. Bu doğumdan sonra maruz kalınan hiperoksi dolayısıyla birinci fazın geliştiği tezinden kısmen farklıdır.

#### Prematür retinopatisinde Eritropoetin

Eritropoetin, hemotopoetik etkilerine ilave olarak Endotelin-I salınımını arttırmakta ve anjiyogenezi uyarmaktadır.<sup>27</sup> Retina üzerinde nöroprotektif ve anjiyjenik etkileri vardır.<sup>28</sup> Fare modellerinde, retinadan salınan EPO'nun baskılandığı hiperoksi fazında, ekzojen EPO verilmesinin retinadaki damar kaybını ve patolojik proliferasyonu önlediği, hipoksi fazında ise EPO düzeyinin yükselmesinin retinada patolojik proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> Bierer ve ark.<sup>29</sup> 32. gestasyonel hafta altında ve doğum ağırlığı 1000 gr altında 8 preterm bebeği kontrol grubu olarak almışlar ve doğumdan sonraki 4. günden itibaren 2 hafta arayla kan örneklerini toplamışlardır. Ortalama serum EPO düzeyini  $26 \pm 11$  mU/ml olarak bulmuşlardır.

Bu çalışmada doğum sırasında PR olan grupta ortanca serum EPO düzeyi 6,07 mU/ml PR olmayan grupta ise 6,14 mU/ml olarak saptanmıştır. Bu değerler yukarıda bahsedilen

çalışmadaki serum EPO değerlerine göre düşüktür. Prematür retinopatisinin ilk fazında bir anjiyjenik faktör olan EPO'nun düşük bulunması beklenebilir bir bulgudur ancak bu çalışmada EPO değerleri ile PR geliştirme riski arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Eritropoetin ile VEGF düzeyleri arasında, literatür ışığında değerlendirildiğinde her ikisi de oksijen ile düzenlenen faktörler olduğundan, anlamlı bir ilişki bulunması makuldür. Nitekim kistik fibroz gibi hipoksi mekanizmalarının tetiklendiği bazı hastalıklarda VEGF seviyelerinin serumda EPO ile korelasyon gösterdiği gösterilmiştir.<sup>30</sup> Ancak doğum anında VEGF ve EPO seviyelerini karşılaştıran ve bu değerleri PR ile ilişkilendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bulgular ışığında değerlendirildiğinde EPO kan değerleri, bu çalışmada oksijen dolayısıyla VEGF ile ortak hareket eden ancak PR patofizyolojisinde etkisi az bir faktör olarak gözlenmektedir.

## Sonuç

Çalışma PR'nin etyopatogenezinde önemli büyüme faktörlerinin üçünün beraberce çalışıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bahsi geçen büyüme hormonlarının değerleri bebekler henüz dış ortama maruz kalmadan önceki serum değerlerini yansıtmaktadır. Dolayısıyla bu çalışmada IGF-1 ve VEGF değerlerinin PR gelişme riski yüksek olan bebeklerde anlamlı olarak düşük bulunması, PR'nin birinci fazının henüz anne karnındayken başladığına işaret etmektedir. Bu iki anjiyjenik faktörün serumda doğumdan itibaren düşük olması bebekleri dış faktörlere daha duyarlı ve daha kolay PR geliştirebilir hale getirmektedir. Dolayısıyla yenidoğanlarda PR geliştirme riskini değerlendirmek için serum IGF-1 ve VEGF değerleri ölçülebilir. Bu bulgular PR patogenezinde IGF-1'in ve VEGF'nün rolünü tekrar ön plana çıkartmaktadır.

## Kaynaklar

1. Villegas Becerril E, Fernández Molina F, González R, Gallardo Galera JM. Serum IGF-I levels in retinopathy of prematurity. New indications for ROP screening. Arch Soc Esp Oftalmol. 2005;80:233-8.
2. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:5177-82.
3. Romagnoli C, Tesfagabir MG, Giannantonio C, Papacci P. Erythropoietin and retinopathy of prematurity. Early Hum Dev. 2011;87(Suppl 1):S39-42.
4. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. Acta Paediatr. 2010;99:519-25.
5. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. Nat Med. 1995;1:1024-8.
6. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35:101-11.
7. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. J Clin Invest. 2008;118:526-33.

8. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*. 2005;88:237-44.
9. Hellström A, Engström E, Hård AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112:1016-20.
10. No authors listed. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. *Pediatrics*. 1997;100:273.
11. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulinlike growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest*. 1985;75:1028-36.
12. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*. 2005;88:237-44.
13. Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, et al. Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of IGF-I and GH. *Pediatr Res*. 2001;50:732-6.
14. Villegas-Becerril E, González-Fernández R, Perula-Torres L, Gallardo-Galera JM. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81:641-6.
15. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:3974-9.
16. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3158-64.
17. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol*. 1996;16:4604-13.
18. Kocabeyoğlu S, Kadayıfçılar S, Eldem B. Prematüre retinopatisinde klinik seyir, tedavinin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. *Turk J Ophthalmol*. 2011;41:128-32.
19. Himeno W, Akagi T, Furui J, et al. Increased angiogenic growth factor in cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2003;24:127-32.
20. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1467-75.
21. Pieh C, Agostini H, Buschbeck C, et al. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie2 levels in plasma of premature infants: relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:689-93.
22. Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2008;115:1065-70.
23. Velez-Montoya R, Clapp C, Rivera JC, et al. Intraocular and systemic levels of vascular endothelial growth factor in advanced cases of retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:947-53.
24. Cerman E, Yenice Ö, Kazokoğlu H, Elbir Y, Acar N. Vitreous and Serum Levels of Leptin and VEGF in Diabetic Patients. *Journal of Retina-Vitreous*. 2007;15:21-6.
25. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5177-82.
26. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LE. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:905-9.
27. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2009;116:1599-603.
28. Ribatti D, Vacca A, Roccaro AM, Crivellato E, Presta M. Erythropoietin as an angiogenic factor. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:891-6.
29. Bierer R, Peceny MC, Hartenberger CH, Ohls RK. Erythropoietin concentrations and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatrics*. 2006;118:635-40.
30. Watts KD, McColley SA. Elevated vascular endothelial growth factor is correlated with elevated erythropoietin in stable, young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:683-7.