



# Prematüre Retinopatisinde Medikal Tedavinin Yeri

## *Pharmacological Approach for Treatment of Retinopathy of Prematurity*

İmren Akkoyun

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Günümüzde prematüre retinopatisi (PR) takibi halen uluslararası geçerli olan tarama kriterleri uygulanarak deneyimli göz hekimi tarafından yapılmaktadır. Prematüre retinopatisi uluslararası geçerli olan kriterlere göre sınıflandırılmaktadır ve PR tedavisinde periferal avasküler retinanın laser fotokoagülasyon (LK) tedavisini içeren ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group) kriterleri geçerliliğini korumaktadır ve PR tedavisinde geçerli olan altın standart laser fotokoagülasyondur. Gerekli olgularda vitreoretinal cerrahi uygulanmaktadır. Halen "off-label" statüsünde olup intravitreal enjeksiyon şeklinde kullanılmakta olan anti-VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ajan bevacizumab, olgu serilerinde ve ilk sonuçları elde edilen BEAT-ROP çalışmasında PR tedavisinde ümit vericidir. İntravitreal anti-VEGF tedavisinin yanında farmakolojik tedavi olarak sistemik IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü-I) ve/veya  $\omega$ -yağ asitleri desteği tasarlanmıştır. Ancak bu tedavi yöntemlerinin güvenilirlik ve etkinlikleri henüz kanıtlanmamıştır. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 466-73*)

**Anahtar Kelimeler:** Prematüre retinopatisi, bevacizumab, mediatörler

### Summary

Current standard of screening examination for retinopathy of prematurity (ROP) is determined in international guidelines. The criteria for classification and therapy are also determined in international guidelines, and currently, retinal laser photocoagulation of peripheral avascular retinal area is gold standard (ETROP, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group) for proliferative ROP. Vitreoretinal surgery will be used in cases with retinal detachment. In case series after off-label injection of anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) agent bevacizumab and in the first report of BEAT-ROP study in proliferative ROP the results are promising. Furthermore, beside the intravitreal anti-VEGF therapy, systemic therapy with mediators like IGF-1 (insulin-like growth factor) and/or  $\omega$ -fatty acids outlines pharmacological approach to treatment of ROP. The results of well-designed clinical trials of intravitreal anti-VEGF therapy and pharmacological systemic therapy with the above-mentioned mediators for ROP are needed in order to provide information as to the balance of risk versus benefit, as well as practical guidance regarding optimal treatment parameters and follow-up. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 466-73*)

**Key Words:** Retinopathy of prematurity, bevacizumab, mediators

### Giriş

Prematüre retinopatisi çocukluk dönemi görme kayıpları hatta körlük nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır.<sup>1</sup> Yenidoğan bakımında gelişen teknoloji ile birlikte daha küçük ve daha düşük doğum ağırlıklı erken doğan bebeklerin yaşatılır hale gelmesi,

etkin tarama ve erken tedavi imkanlarına rağmen, şiddetli PR vakalarında artışa neden olmuştur.<sup>2</sup> Bu nedenle mevcut olan tedavi seçeneklerinin tekrar gözden geçirilmesi ve daha etkin hale getirilmesi mutlak ihtiyaç haline gelmiştir. Bu kapsamda medikal tedavi yaklaşımları PR tedavisinde odak noktası oluşturmuştur. Son yıllarda literatürde vaka sunumu veya olgu serisi halinde

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. İmren Akkoyun, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 215 03 49 E-posta: retina95akk@yahoo.de

**Geliş Tarihi/Received:** 14.12.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.03.2012

özellikle agresif seyreden PR olgularında intravitreal anti-VEGF tedavi etkisi bildirilmiştir. Burada anti-VEGF tedavisinin patolojik vasküler yapıya etkisini kapsayan yaşa bağlı sarı nokta hastalığında anti-VEGF-tedavisini içeren büyük randomize çalışmaların sonuçlarından faydalanılmıştır.<sup>3,4</sup> Bunun yanında son yıllarda ROP gelişmesi ile ilgili ve özellikle VEGF, IGF-1, anjiopoetin, E-selektin ve eritropoetin gibi faktörleri araştıran çalışmalar gerçekleştirilmiştir.<sup>5-10</sup> VEGF ve IGF-1 ile ilgili araştırmalar daha kapsamlı prospektif çalışmalar da devam etmektedir.

### **Prematüre Retinopatisinin Seyri**

Prematüre retinopatisi iki fazdan (Faz-1 ve Faz-2) oluşan bir hastalıktır. Faz-1 yeni gelişen retinanın hiperoksiye maruz kaldığı dönemi kapsamaktadır.<sup>2</sup>, 11 Erken doğumla ve akciğer solunumunun başlamasıyla birlikte henüz immatür olan retina postnatal ilk haftalarda, o dönem için intrauterin koşullara göre daha yüksek olan oksijen seviyesine maruz kalmaktadır.<sup>12</sup> İyatrojen oksijen fazlalığı oda ortamında mevcuttur ve postnatal uygulanan ventilasyon desteği ile pekiştirilmektedir.<sup>13</sup> Suni ventilasyonla artan kan oksijen basıncı prematür bebeğin hayatta kalabilmesini sağlarken, artan hiperoksi retinal vasküler yapının gelişmesini baskılamaktadır. PR Faz-1 olarak adlandırdığımız bu dönem doğum itibarıyla başlar ve yaklaşık gestasyonel 32. haftaya kadar sürer. Bu dönemde retinanın perifer avasküler bölgelerinde damarsal yapılanma yeterince gelişmemektedir.<sup>14</sup>

Faz-2 de avasküler retina gelişmeye devam etmektedir; metabolik aktivitenin artmasıyla, giderek artan, ancak perifer retinada karşılanamayan oksijen ihtiyacı söz konusudur. Avasküler bölgede oluşan hipoksi VEGF gibi bir takım anjiyogenik faktörlerin salgılanmasına ve PR hastalarında gördüğümüz vitre içinde tespit edilen VEGF seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Bu evrede vasküler/avasküler retina sınırında preretinal proliferasyonlar gelişmektedir. Bu oluşum yaklaşık.<sup>32-45</sup> gestasyonel haftalarda görülür ve retinal neovaskülarizasyonun gelişimi ilerleyen haftalarda, tedavi edilmediği sürece, retina dekolmanına, retinal çekintilere, görmenin olumsuz etkilenmesine, hatta körlüğe neden olabilir.<sup>15</sup>

### **Prematüre Retinopatisi ve Anti-VEGF Tedavisi**

Eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunun geç evrelerini kapsayan çalışmalarda VEGF salınımının artışı ile koroidal neovaskülarizasyonun oluşması arasında bağlantı kanıtlanmıştır. Eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunda VEGF tarafından başlatılan uyarı zincirinin, serbest VEGF'in bağlanması ile patolojik damar oluşumlarının gerilediği, , görmenin korunduğu hatta arttığı görülmüştür.<sup>3,4</sup> PR'nin Faz-2 döneminde yaşa bağlı makula dejenerasyonundakine benzer VEGF artışı ve patolojik damar aktivitesi görülmüştür ve PR'nin tedavisinde anti-VEGF tedavisinin etkilerini inceleyen çalışmalar başlatılmıştır.<sup>15</sup> Bu yöndeki ilk çalışmalar 1990 lıarda oksijen endükte retinopati (OIR) fare modelinde yapılmıştır.<sup>16-18</sup> IOR fare modeli PR'nin hiperoksik Faz-1 ve patolojik neovaskülarizasyonun oluştuğu

hipoksik Faz-2 evresini en iyi yansıtan modeldir.<sup>19-21</sup> OIR modelinde VEGF inhibisyonu patolojik damar oluşumunun baskılanmasına neden olur.<sup>16,22-25</sup> Fare modelinde yapılan çalışmalarda VEGF-uyarı zincirinin baskılanması avasküler retina bölgelerinde vaskülarizasyonu aksattığı tespit edilmiştir. Agresif PR bulgusuna sahip olan prematür bebeklerde anti-VEGF tedavisinin avasküler retinanın vaskülarizasyonunu aksatacağı veya geciktireceği anlamına gelebilir.<sup>26</sup>

Eksudatif tip makula dejenerasyonunda anti-VEGF tedavisi Faz-III çalışmasının sonuçlarının yayınlanmasından kısa bir süre sonra 2007'de PR kapsamında anti-VEGF tedavisi uygulanan olgu serileri yayınlanmıştır.<sup>27,28</sup> Travassos ve arkadaşları 3 agresif PR olgusuna intravitreal 0,75 mg bevacizumab uygulamışlar, "plus hastalığının" ve proliferasyonun gerilediğini görmüşlerdir. Bu çalışmada 10 ay takip süresinde nüks tespit edilmemiştir.<sup>29</sup> Chung ve arkadaşları PR Evre-3 Zon-I olgusunda anti-VEGF ve LK tedavisini kombine uyguladıkları olguda 3 ay takip sonunda proliferasyonların gerilediğini bildirmişlerdir. Ancak tedavinin kombine olması, tek olgu olması ve takip süresinin kısıtlı olması etki/yan etki profilini değerlendirmek için yetersiz olduğunu göstermektedir.<sup>30</sup>

Honda ve arkadaşları gestasyonel 23. haftada 598 gr doğan bebeğe gestasyonel 33. haftada panretinal LK tedavisi uyguladıkları ve regresyona girmeyen hatta fibrovasküler bulguların arttığı ve evre 4'a ilerleyen PR olgusunda LK tedavisi sonrası 4. haftada 1 kez 0,4 mg bevacizumab intravitreal enjekte etmişler ve enjeksiyondan 24 saat sonra fibrovasküler membranların kontraktıl olduğunu, sentripedal ilerleyen retinal dekolman geliştiğini görmüşler.<sup>31</sup> Atchaneeyasakul LO ve Trivanavarat A agresif posterior PR olgusunda LK tedavisi ile kombine intravitreal bevacizumab (0,75 mg) uygulandıktan sonra "plus hastalık" ve fibrovasküler proliferasyonun istenildiği düzeyde gerilediğini, ancak 10. haftada koroidal rüptür geliştiğini görmüşler.<sup>32</sup>

2008 yılında Mintz-Hittner ve arkadaşlarının olgu serisinde 11 hastanın 22 gözüne PR Evre-3, Zon-I tanısında bir kez 0,625 mg bevacizumab enjekte edilmiştir, hastalara ek tedavi gerekmemiştir ve hastalar anti-VEGF tedavi sonrası 48 hafta takip edilmiştir. Bu süre içinde komplikasyon görülmemiştir. Ancak uzun dönem yan etki analizi için 48 hafta takibin yeterli olmadığı düşünülmektedir.<sup>33</sup> VEGF oldukça güçlü nörotrof ve nöroprotektif etkili büyüme faktörüdür ve VEGF baskılandığında nöronal gelişme döneminde ve daha sonra retina fonksiyonlarının nasıl etkileneceği bilinmemektedir.<sup>34</sup> Bunun yanında VEGF retinal pigment epitel (RPE) gelişiminde ve koroidal damarların gelişiminde etkilidir ve fare modelinde VEGF' in baskılanması koroidal kapiller atrofiye ve RPE'de fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır.<sup>35</sup>

Küçük olgu serilerinde anti-VEGF tedavisinin fundus görüntüsü alınamayan ve LK tedavisi uygulanamayan hastalarda, destek tedavisi niteliğinde uygulanabileceği bildirilmiştir.<sup>36-38</sup>

Anti-VEGF tedavisi ile proliferasyonun gerilediği birçok olguda gösterilmiştir. Ancak bevacizumab enjeksiyonu sonrası muhtemelen preretinal proliferasyonların fibrotik kontraksiyonuna bağlı spontan traksiyonel retina dekolmanı bildirilmiştir.<sup>39</sup> Anti-VEGF enjekte edilen gözlerin bir çoğunda enjeksiyon sonrasında planlanmış olan LK tedavisine gerek görülmemiştir.<sup>40</sup> Bu çalışmaların takip süreleri 2 ile 6 ay gibi kısa süreyi kapsamaktadır ve kontrol grupları mevcut değildir.

Diyabetik retinopatide vitrektomi öncesi intraoperatif kanama riskini azaltma amacıyla preoperatif intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmaktadır ve Evre-4 PR olgularına vitrektomi öncesi bevacizumab enjeksiyonu önerilmiştir.<sup>41</sup> Yapılan çalışmada PR olgularına preoperatif 1 hafta önce 0,625 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış (8 hasta; 9 göz Evre-IVA, 2 göz Evre-IVB, 6 göz Zon-II, 5 göz Zon-I), postoperatif 10 gözde anatomik başarı sağlanmıştır. Çalışmada hasta sayısının sınırlı ve takip süresinin kısa (2-13 ay, ortalama 8,5 ay) olması ve kontrol grubunun olmaması nedeni ile vitrektomi öncesi enjekte edilen bevacizumabın lokal ve sistemik komplikasyon oranı konusuna açıklık getirilememiştir.<sup>42</sup>

Kontrol grubu olan olgu serisi sunumu ilk kez 2010 yılında Lee ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır.<sup>43</sup> Çalışmada PR Evre-3 tanısı alan 16 göze tek dozluk intravitreal (0,5 mg) bevacizumab enjeksiyonu ve LK tedavisi uygulanmıştır ve kontrol grubunda Evre-3 PR tanısı alan 14 göze yalnızca LK tedavisi uygulanmıştır. Kombinasyon tedavisi uygulanan gözlerde vasküler kıvrımlanma ve proliferasyonun daha hızlı gerilediği izlenmiştir. Kombinasyon tedavisinin yan etkileri konusunda 2 ay gibi kısa takip süresinde yeterli bilgi verilmemektedir. Bir kez bevacizumab intravitreal enjeksiyonu sonrası proliferatif PR bulgularının yaklaşık 2 ay sonra tekrar alevlendiği bildirilmiştir.<sup>44</sup> Olgu serilerinde iki göze bevacizumab enjeksiyonu uygulandıktan 1 ay sonra proliferatif bulguların gerilediği gözlenirken aynı gözlerde enjeksiyondan 4 ay sonra bilateral dekolman görülmüştür.<sup>45</sup> Bu komplikasyonun hangi boyutta anti-VEGF tedavisine bağlı olduğu konusunda olgu serisinin sayısının az olması nedeni ile açıklama yapılamamaktadır.

PR olgularında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ilgili ilk çok merkezli çalışma olarak kabul edilen yazıda toplam 49 göze (41 göz Evre 3, 6 göz Evre-4, 2 göz Evre-5) bir kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Evre-4 olan 6 gözden dördüne anti-VEGF tedavisine ek olarak vitrektomi uygulanmıştır. İki Evre-5 olgusunda bevacizumab ile kombine vitrektomi tedavisine rağmen retina yatışık hale gelememiştir. Olguların %8 inde görülen en belirgin komplikasyon preretinal hemoraji olarak bildirilmektedir. Çalışmada kontrol grubu olmaması nedeni ile etki ve yan etki değerlendirilmesi yapılamamıştır.<sup>46</sup>

Öncelikle PR tedavisinde VEGF baskılanmadan önce kullanılacak olan anti-VEGF'in kanıta dayalı yöntemlerle etki/yan etki profili bilinmelidir ve anti-VEGF tedavisinde dokuda mevcut olan VEGF'in hangi düzeyde ve hangi süre için baskılandığı konusunda bilgi sahibi olmamız gerekmektedir. Nonobe ve

arkadaşlarının çalışmasında Evre-4 (7 göz) ve Evre-5 (3 göz) PR tanısı almış bebeklerin intraoküler VEGF seviyeleri (1109-3520 pg/ml), konjenital kataraktı olan bebeklerin (4 göz) intraoküler VEGF seviyeleri (0-158 pg/ml) ile karşılaştırıldığında PR tanısı alan bebeklerde intraoküler VEGF seviyesinin belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak çalışmada incelenen hasta gruplarının yaşları (PR grubu =>41 gestasyonel hafta, konjenital katarakt grubu =4. ay) oldukça farklı olduğu görülmektedir. PR grubunda 0,75mg bevacizumab bir kez intravitreal enjekte edildikten sonra intraoküler VEGF seviyesi enjeksiyon öncesi 109-3520 pg/ml den enjeksiyon sonrası 48. gün VEGF seviyesi 0-290pg/ml değerine düşmüştür.<sup>47</sup> Gestasyonel 41. haftada fizyolojik intraoküler ve retinal VEGF seviyeleri bilinmemekle birlikte çalışmada tedavi sonrası tespit edilen 0-290 pg/ml VEGF seviyesi baskılanmış veya normale yakın bir değer olabilir. Tedavi ile normale yakın bir seviyeye ulaşıyor ise nöronal ve retinal vasküler yapılanmanın doğal gelişimi desteklenmektedir. Ancak tedavi sonucu ulaşılan VEGF seviyesi baskılanmış değer olarak kabul edilirse retinanın nöronal ve vasküler gelişiminde kalıcı hasar gelişebileceği düşünülmektedir.<sup>47</sup>

İlk olarak geniş kapsamlı 150 hasta ve 5 yıl takip süresi içermesi planlanan çalışma BEAT-ROP çalışmasıdır.<sup>48</sup> BEAT-ROP (Bevacizumab eliminates the angiogenic threat of retinopathy of prematurity) çalışmasında bilateral Evre-3+ Zon-I veya posterior Zon-II bulgusu olan 150 bebekte her iki göze intravitreal bevacizumab monoterapi (0,625 mg) veya her iki göze LK tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası takipte **50-70.** gestasyonel haftada yaşamını sürdüren 143 bebekte retinal neovaskülarizasyonun nüks oranı değerlendirilmiştir. Zon-I olgularında bevacizumab uygulanan bebeklerde LK tedavisi uygulanan bebeklere göre nüks oranı daha düşük bulunmuştur (%6 bevacizumab grubu, %42 LK grubu; p=0,003). Zon-II bebek grubunda LK tedavi grubu ve bevacizumab grubu arasında fark görülmemiş, ancak bevacizumab grubunda nüks daha geç dönemde görülmüştür (tedavi sonrası 16. hafta bevacizumab grubunda, 6. haftada LK grubunda). Bevacizumab enjeksiyonu sonrası perifer retinada düzenli damarsal yapılanma olduğu gözlemlenmiştir. LK ve bevacizumab tedavisi uygulanan olgularda sonuçlar yalnızca Zon-1 olgularında bevacizumab lehine farklı görülmüş, PR Zon-2 olgularında LK ve bevacizumab tedavisi sonuçlarında farklılık tespit edilmemiştir. Maküler traksiyon daha çok LK tedavisi uygulanan olgularda (Zon-I olgularında 66 gözün 16 sında, Zon-II olgularında 80 gözün 6'sında) görülmüştür. Zon-I olgularında LK tedavisi uygulanan 66 gözün 13'ünde vitrektomi uygulanırken, bevacizumab uygulanan Zon-II PR bulgusu olan 78 gözün ikisinde vitrektomi uygulanmıştır. Takip sürecinde 7 bebek hayatını yitirmiştir (5 bebek bevacizumab grunda ve 2 bebek LK grubunda). Çalışma devam etmekle birlikte bevacizumabın güvenilirliği konusunda açıklama yapılamamaktadır ve bevacizumabın güvenilirlik tespiti için grupların en az 2800 hasta içermesi gerektiği belirtilmiştir.<sup>48</sup>

Bevacizumab ile ilgili sürdürülen diğer bir çalışma BLOCK-ROP çalışmasıdır (Pan-VEGF Blockade for the Treatment of Retinopathy of Prematurity (BLOCK-ROP), (NCT01232777), Faz II çalışması). Çalışmada bevacizumabın farklı dozlarda etkisi ve halen altın standart olan LK tedavisi etkisi incelenmektedir. Prospektif randomize uygulanan bu çalışmada Tip-I threshold PR tanısı almış olan bir grup bebeğin bir gözüne 0,75 mg intravitreal bevacizumab diğer gözüne LK tedavisi uygulanmaktadır. İkinci grupta Tip-I threshold PR tanısı olan bebeğin bir gözüne 0,625 mg intravitreal bevacizumab uygulanırken diğer gözüne LK tedavisi uygulanmaktadır. Üçüncü grupta Tip-I threshold PR tanısı olan bebeğin her iki gözüne LK tedavisi uygulanmaktadır. Çalışmada çeşitli gruplarda miyopi riski, ambliyopi riski, bevacizumabın çeşitli dozlarının etkisi ve fonksiyonel sonuçlar değerlendirilecektir.

Günümüzde mevcut olan çalışma sonuçlarına göre PR Evre-3+ Zon-I olgularında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu LK tedavisi ile karşılaştırıldığında tercih bevacizumab lehine gibi görünmektedir. Ancak uzun vadeli kanıtı dayalı etki ve yan etki sonuçlarının kısıtlı veya mevcut olmaması, bevacizumab kullanımının halen "off-label" statüsünde olması nedeni ile bevacizumab kullanımında tıbbi sınırları ve kısıtlamaları kabul etmek zorundayız (Recchia FM, Capone A, Oak R. Update on Anti-VEGF Monotherapy for ROP. 8/15/2011, Review of Ophthalmology Online).

#### **Prematüre Retinopatisi Olgularında IGF-1**

Prematüre retinopatisi tek başına ortaya çıkan hastalık değildir, prematüre veya immatür dünyaya gelmiş olup, çok erken ekstreuterin hiperkosik koşullara maruz kalan bebeklerde görülen bir hastalıktır. Retinanın az gelişmişliğinin yanında akciğer, gastrointestinal sistem, karaciğer ve bağışıklık sisteminin az gelişmişliği en uygun yoğun bakım koşullarına rağmen prematür/immatür bebeğin yaşamını tehdit etmektedir. Böylesine muhtelif organların/organ sistemlerinin etkilendiği organizmada PR oluşumunda yalnızca VEGF yükselmesinin etkili olmadığı şaşırtıcı olmamaktadır. Prematüre retinopatisinin oluşumunda eksojen faktörlerin (örn. uzun süreli oksijen ventilasyonu) ve endojen faktörlerin (bu konuda IGF-1 iyi araştırılmıştır) ciddi boyutta etkili olduğu görülmüştür.<sup>49-51</sup> Oksijen endükte retinopati modelinde IGF-1 seviyelerinin önemi incelenmiştir.<sup>20</sup> Düşük IGF-1 seviyesinde, VEGF yüksek olsa da, retinada yeni damar gelişimi gerçekleşmemektedir. PR'nin erken fazında düşük IGF-1 seviyesi retina periferinde fizyolojik vaskülarizasyonu zorlaştırmakta ve avasküler bölgede mevcut olan hipoksiyi arttırmaktadır. PR'nin geç fazında düşük IGF-1 seviyesinin antiproliferatif etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>52</sup> IGF-1'in farklı etki mekanizması VEGF'in yanında PR gelişimini olumlu veya olumsuz etkileyebiliyor.<sup>53,54</sup> VEGF az gelişmiş retinada üretilirken, IGF-1 gözden uzak, fizyolojik olarak büyük ölçüde karaciğerde üretilerek sistemik sirkülasyon yolu ile göze ulaşır. Prematüre doğan bebekte karaciğer fonksiyonları henüz tam gelişmemiştir ve IGF-1 üretimi kısıtlıdır.<sup>55</sup> Bunun yanında erken

doğan bebekte üçüncü trimesterde in utero koşullarda gerçekleşen maternal IGF-1 desteği eksiktir.<sup>56</sup> Klinik çalışmalarda erken doğmuş prematür/immatür bebeklerde kötü seyirli PR olgularında düşük IGF-1 seviyeleri tespit edilmiştir.<sup>50,51,57</sup> Bu bilgiler ışığında çok merkezli, randomize bir çalışma yürütülmektedir (Clinical Trials Identifier NCT01096784, Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) in the Prevention of Complications of Preterm Birth, Faz II, Faz III çalışması ). Bu çalışmada prematüre doğmuş bebeklerde özellikle sistemik IGF-1 seviyesinin gelişimi takip edilmektedir. Çalışmada, PR gelişen bebeklerde sistemik IGF-1 seviyeleri belirlenmekte ve fizyolojik gestasyonel haftanın altında olan IGF-1 seviyelerinde intravenöz IGF-1 desteği verilmektedir. Verilen IGF-1 ile fizyolojik seviyeyi yakalamak hedeflenmiştir ve bu destek PR gelişiminin proliferatif bulgularının henüz oluşmamış olan Faz-I döneminde gestasyonel 31. haftaya kadar verilmektedir. Çalışma, PR'nin proliferatif evresine geçmeden IGF-1'i fizyolojik seviyelere taşıyarak, fizyolojik vaskülarizasyonu sağlayarak proliferatif faza geçişi baskılamayı hedeflemektedir. Çalışmanın ilk değerlendirmeleri ve ön sonuçları 2012 nin ilk yarısında beklenmektedir.

#### **Prematüre Retinopatisi Olgularında $\omega$ 3-yağ Asitleri**

Retinanın normal işlevlerini yerine getirebilmesi için  $\omega$ 3-yağ asidi gereklidir ve vücutta en yüksek  $\omega$ 3-yağ asit seviyesi retinada tespit edilmiştir.<sup>58-60</sup> Connor ve arkadaşları ve Stahl ve arkadaşlarının çalışmalarında  $\omega$ 3-yağ asitlerinin retinal damar gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Connor ve arkadaşlarının<sup>61</sup> bir çalışmasında farelerdeki oksijen endükte retinopati modelinde postnatal  $\omega$ 3-yağ asit desteği preretinal proliferasyonu en az %40 civarında baskıladığı ve retinanın avasküler alanında vasküler yapılanmayı hızlandırdığı gözlenmiştir. Oksijen endükte retinopati fare modelinde  $\omega$ 3-yağ asitlerinin proliferasyon baskılayıcı gücü anti-VEGF tedavisi ile kıyaslanmakta,  $\omega$ 3-yağ asitlerinin retinal neovaskülarizasyona ve retinal anjiogenetik aktiviteye etkisinin direk PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor) aracılığı ile ve VEGF büyüme faktöründen bağımsız ortaya çıktığı bildirilmektedir.<sup>16,20,62,63</sup>

Esansiyel yağ asitleri sınıfında olan  $\omega$ 3-yağ asitleri, vücut tarafından üretilemezler ve beslenme yolu ile alınır.  $\omega$ 3-yağ asitleri plasentayı rahatlıkla aşarak özellikle 3. trimesterde bebeğe ulaşmaktadır. Ancak prematüre doğan bebekte bu durum gerçekleşmemektedir ve erken doğan bebekte  $\omega$ 3-yağ asitleri eksikliği ortaya çıkmaktadır.<sup>64</sup> Prematüre doğan bebeğin gastrointestinal sistem yetmezliği, beslenme yolu ile alınan faktörlerin barsaklardan kısıtlı emilimine neden olmaktadır.<sup>65</sup> Bu nedenle prematüre bebeklerde yaşamı sağlamak için enteral kalori ve besin desteği intravenöz verilmektedir.<sup>65</sup> Esansiyel yağ asitleri  $\omega$ 3 ve  $\omega$ 6 enteral destek tedavisinde önemli yer almaktadır.<sup>66,67</sup> Klinik çalışmalarda prematüre bebekte 3. trimesterde maternal sağlanamayan  $\omega$ 3-yağ asidi desteği enteral verildiğinde karaciğer ve mide bağırsak fonksiyonlarının gelişiminin olumlu etkilendiği ön çalışmalarda görülmüştür ve bu çalışmalar prospektif randomize halen devam etmektedir (Evaluation of Omegaven™ Parenteral Nutrition in Patients With TPN-Induced Cholestasis,

Use of Omega-3 Fat Emulsion (Omegaven) in Infants With Parenteral Nutrition Associated Liver Disease, Parenteral Nutrition Associated Liver Disease: Early Markers and Therapy With Enteral Omega-3 Supplementation, NCT00826020, Faz II çalışması) ve kalıcı sonuçların 2013/2014 civarı açıklanması beklenmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre PR olgularında  $\omega$ 3-yağ asitleri destek tedavisi konusunda çalışmaların başlatılması düşünülmektedir.

#### **Prematüre Retinopatisi Olgularında Angiopoetinler**

PR olgularında VEGF ve IGF-1'in yanında angiopoetinler de önem arz etmektedirler. Angiopoetinler ve VEGF endotel için belirleyici büyüme faktörleridir. Angiopoetin (Ang-)-1, Tie-2 reseptörüne bağlanarak, VEGF'in geçirgenlik artırıcı etkisini azaltır ve damarın olgunlaşmasını sağlar.<sup>68</sup> Ang-2 ise, Tie-2 reseptörü için Ang-1'in doğal antagonistidir ve damarı dayanıksız hale getirir.<sup>69</sup> VEGF varlığında, Ang-2 vasküler hücre çoğalmasını uyarır ve yeni damar oluşumuna yol açar.<sup>70</sup> Deneysel ve klinik çalışmalarda iskemik sonucunda Ang-1 düzeyi yükselmezken VEGF ve Ang-2 düzeylerinin yükseldiği görülmüştür.<sup>71-73</sup> PR olgularında VEGF'in yanında Ang-1 ve Ang-2 vitreus seviyelerinin kontrol grubu gözlerine göre belirgin olarak daha yüksek olduğu (kontrol gözler: Ang-1: 0 pg/ml; Ang-2: 41,5 pg/ml; şiddetli vasküler aktif PR: Ang-1: 201,9 pg/ml; Ang-2: 7832,1 pg/ml; orta şiddetli vasküler aktif PR: Ang-1: 216,1 pg/ml; Ang-2: 7731,2 pg/ml; hafif şiddetli vasküler aktif PR: Ang-1: 533,8 pg/ml; Ang-2: 1685,9 pg/ml) tespit edilmiştir.<sup>74</sup> Görüldüğü üzere PR şiddeti ve Ang-2 düzeyleri arasında belirgin bağlantı görülmektedir. Bu bilgiler PR olgularında VEGF dışında vasküler yapıyı dengeleyen faktörlerin PR'nin gelişimini etkilediğini göstermektedir. PR'nin multifaktöryel bir hastalık olduğunu gösteren bir başka çalışmada serbest (s)-VEGF ve sVEGF-2 reseptörünün yanında Ang-reseptörünün ve serbest (s)Tie-2'nin yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>75</sup> Shyu KG ve arkadaşları<sup>76</sup> hayvan deneyi çalışmasında vasküler stabilizatör etkili olan Ang-1'in iskemik dokuda revaskülarizasyonu hızlandırdığını göstermişlerdir. Ancak günümüzde PR olgularında Ang-1/Ang-2 düzeylerinde düzenleyici etki sağlayacak farmakolojik yaklaşım veya çalışma henüz bulunmamaktadır.

#### **Prematüre Retinopatisi Olgularında Diğer Mediatorler**

Angiopoetin gibi anjiogenezi etkileyen mediatorlerin PR gelişimine etkisi incelenmiştir. Anjioproliferatif etkisi olan eritropoetin, ileri evre PR olgularında incelendiğinde, anjioproliferatif etkisi olan eritropoetin intravitreal konsantrasyonunun hastalığın şiddeti ile ve VEGF konsantrasyonu ile korele olduğu.<sup>77</sup> Eritropoetin ile VEGF arasındaki bağ, ven tıkanıklığı gibi retinal vasküler hastalıklarda da gözlenmiştir.<sup>78</sup>

PR olgularında inflamatuvar etkili sitokinlerden interlökin-6 (İL), İL-8 ve tümör nekrozu faktörünün (TNF)- $\alpha$  rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>79</sup> Bu faktörler PR olgularında intravitreal normal seviyelerde seyredirken serum konsantrasyonlarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu faktörlerin serumda

ölçüldüğünde, IGF-1 ve postnatal kilo artışı gibi, PR takibinde marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.<sup>50,51,55</sup> Ancak bu parametrelerle ilgili henüz prospektif randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

Endotelial adhezyon faktörü E-selektinin PR oluşumunda önemli rol aldığı düşünülmektedir.<sup>79</sup> E-selektinin anjiogenez ve kapiller morfojeneze direkt involve olduğu görülmüştür.<sup>80,81</sup> E-selektinin serbest formu (sE-selektin) plazmada ölçülebilir ve bu değer selüler ekspresyonu ile koreledir.<sup>82</sup> Diyabetik retinopati gibi oküler vazoproliferatif hastalıklarda, romatoid artrit ve büyüyen tümör dokusunda sE-selektin seviyelerinin artış gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>83-85</sup> Pieh ve arkadaşlarının çalışmasında PR olgularında sE-selektin plazma seviyesinin 74,7 ng/ml (28,5-222,0) olduğu ve PR tanısı almamış olgularda 39,7 ng/ml (11,9-130,0) olup iki grup arasında anlamlı fark bulunduğu (p=0,005) gösterilmiştir. İncelenen PR olgularının doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşı PR tanısı almayan olgulara göre daha düşük olduğu görülmüştür. PR olguları ventile edilmiştir ve sürfaktan tedavisi görmüştür. sE-selektinin 10 ng/ml artması PR gelişme riskini 1,6 kat artırdığı söylenmektedir. sE-selektinin doğum sonrası 2-3. haftadan itibaren ölçülmesi ve PR oluşumunda haberci faktör olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir.<sup>79</sup>

## **Sonuç**

Prematüre retinopatisi takibi için halen uluslararası geçerli tarama kriterleri uygulanmakta ve göz muayeneleri 1500gr' dan daha az doğum ağırlığı veya 32 ve altında gestasyonel haftada doğan tüm bebeklerde uygulanmaktadır.<sup>86-87</sup> Prematüre retinopatisi uluslararası geçerli olan kriterlere göre sınıflandırılmaktadır ve PR tedavisinde halen periferik avasküler retinanın LK tedavisini içeren ETROP kriterleri geçerliliğini korumaktadır.<sup>88-90</sup> Prematüre retinopatisinin ilerlemesi engellenememiş ileri evre olgularda skleral çökertme, vitrektomi gibi cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.<sup>91,92</sup> Bebeğin PR geliştirme profilini daha erken saptamak için yeni PR takip protokol çalışmaları sürdürülmektedir.<sup>92,94</sup> Bu protokolle gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, postnatal kilo alımı ve IGF-1 serum seviyeleri takip edilmekte ve değerlendirilmektedir. Inflamatuvar mediatorlerin serum marker olarak kullanılması ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Bevacizumab halen "off-label" statüsünü korumaktadır. PR olgu serilerinde uygulanıp ümitlendirici sonuçlar elde edilen çalışmaların yanında BEAT-ROP çalışmasının ilk verilerine göre PR Evre-3 Zon-1 olgularında bevacizumab tedavisi LK tedavisine göre daha üstün gibi görünmektedir.<sup>48</sup> Ancak anti-VEGF uygulamasının yeni gelişen göz ve bünyede uzun vadede güvenilirliğinin ve etkinliğinin kanıtlanması gerekmektedir. Intravitreal anti-VEGF tedavisinin yanında farmakolojik tedavi olarak IGF-1 ve/veya  $\omega$ 3-yağ asitlerinin sistemik olarak verilmesi düşünülmekte ve etki/yan etki profili analizleri için prospektif randomize çalışmalar sürdürülmektedir.

## Kaynaklar

- Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. *J AAPOS*. 1999;3:26-32.
- Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:173-8.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-4.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
- Hellström A, Engström E, Hard 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.
- Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1711-18.
- 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.
- Sato T, Shima C, Kusaka S. Vitreous levels of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in eyes with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:353-7.
- Pieh C, Krüger M, Lagrèze WA, et al. Plasma sE-selectin in premature infants: a possible surrogate marker of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3709-13.
- 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.
- Heiday G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol*. 2009;24:77-81.
- Singer D, Muhlfield C. Perinatal adaptation in mammals: the impact of metabolic rate. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007;148:780-4.
- Pelken L, Maier RE. Risk factors and prevention of retinopathy of prematurity. *Ophthalmologe*. 2008;105:1108-13.
- Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5177-82.
- Young TL, Anthony DC, Pierce E, Foley E, Smith LE. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 1997;1:105-10.
- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:10457-61.
- 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.
- Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1219-28.
- Connor KM, Krah NM, Dennison RJ, et al. Quantification of oxygen-induced retinopathy in the mouse: a model of vessel loss, vessel regrowth and pathological angiogenesis. *Nat Protoc*. 2009;4:1565-73.
- Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:101-11.
- Stahl A, Connor KM, Sapielha P, et al. The mouse retina as an angiogenesis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2813-26.
- Bainbridge JW, Mistry A, De Alwis M, et al. Inhibition of retinal neovascularisation by gene transfer of soluble VEGF receptor sFlt-1. *Gene Ther*. 2002;9:320-6.
- Ozaki H, Seo MS, Ozaki K, et al. Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization. *Am J Pathol*. 2000;156:697-707.
- Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Foley E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:4851-6.
- Akkoyun I, Karabay G, Haberal N, et al. Structural consequences after intravitreal bevacizumab injection without increasing apoptotic cell death in a retinopathy of prematurity mouse model. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:564-70.
- McLeod DS, Taomoto M, Cao J, Zhu Z, Witte L, Luty GA. Localization of VEGF receptor-2 (KDR/Flk-1) and effects of blocking it in oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:474-82.
- Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19:361-72.
- Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:627-37.
- Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007;38:233-7.
- Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;45:1727-30.
- Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;46:1061-3.
- Atchaneeyasakul LO, Trinavarat A. Choroidal ruptures after adjuvant intravitreal injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2010;30:497-9.
- Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina*. 2008;28:831-8.
- Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*. 2007;171:53-67.
- Marnes AG, Fan J, Yokoyama Y, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol*. 2005;167:1451-9.
- McLoone E, O'Keefe M, McLoone S, Lanigan B. Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:754-9.
- Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:182-7.
- Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28(Suppl 3):19-25.
- Zepeda-Romero LC, Liera-Garcia JA, Gutiérrez-Padilla JA, Valtierra-Santiago CI, Avila-Gómez CD. Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2010;24:931-3.
- Nazari H, Modarres M, Parvaresh MM, Ghasemi Falavarjani K. Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;48:1713-8.
- da R Lucena D, Ribeiro JA, Costa RA, et al. Intraoperative bleeding during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment with versus without preoperative intravitreal bevacizumab (IBeTra study). *Br J Ophthalmol*. 2009;93:688-91.
- Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1711-8.
- Lee JY, Chae JB, Yang SJ, Yoon YH, Kim JG. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;48:1257-62.

44. Hoang QV, Kiernan DF, Chau FY, Shapiro MJ, Blair MP. Fluorescein angiography of recurrent retinopathy of prematurity after initial intravitreal bevacizumab treatment. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1080-1.
45. Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2010;14:457-9.
46. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, Yang CM, Lai CC, Kuo HK. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. *Ophthalmology*. 2011;118:176-83.
47. Nonobe NI, Kachi S, Kondo M, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina*. 2009;29:579-85.
48. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364:603-15.
49. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3413-6.
50. Hellström A, Engström E, Hard 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.
51. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1711-18.
52. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med*. 1999;5:1390-5.
53. Stahl A, Chen J, Sapieha P, et al. Postnatal weight gain modifies severity and functional outcome of oxygen-induced proliferative retinopathy. *Am J Pathol*. 2010;177:2715-23.
54. Vanhaesebrouck S, Daniëls H, Moons L, Vanhole C, Carmeliet P, De Zegher F. Oxygen-induced retinopathy in mice: amplification by neonatal IGF-I deficit and attenuation by IGF-I administration. *Pediatr Res*. 2009;65:307-10.
55. Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res*. 2005;57:605-10.
56. Cauffriez A, Frankenne F, Englert Y, et al. Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-I during human pregnancy. *Am J Physiol*. 1990;258:E1014-9.
57. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:5804-8.
58. Bush RA, Malnoe A, Reme CE, Williams TP. Dietary deficiency of N-3 fatty acids alters rhodopsin content and function in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:91-100.
59. Nguyen CT, Vingrys AJ, Bui BV. Dietary omega-3 fatty acids and ganglion cell function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3586-94.
60. San Giovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:87-138.
61. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007;13:868-73.
62. Stahl A, Sapieha P, Connor KM, et al. Short communication: PPAR gamma mediates a direct antiangiogenic effect of omega 3-PUFAs in proliferative retinopathy. *Circ Res*. 2010;107:495-500.
63. Crawford MA, Costeloe K, Ghebremeskel K, Phylactos A, Skirvin L, Stacey F. Are deficits of arachidonic and docosahexaenoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies? *Am J Clin Nutr*. 1997;66:1032S-41S.
64. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology*. 2006;130(Suppl 1):70-7.
65. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJ. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med*. 2010;36:735-49.
66. Skouroliakou M, Konstantinou D, Koutri K, et al. A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:940-7.
67. Papapetropoulos A, García-Cardena G, Dengler TJ, Maisonpierre PC, Yancopoulos GD, Sessa WC. Direct actions of angiotensin-1 on human endothelium: evidence for network stabilization, cell survival, and interaction with other angiogenic growth factors. *Lab Invest*. 1999;79:213-23.
68. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, et al. Angiotensin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*. 1997;277:55-60.
69. Lobov IB, Brooks PC, Lang RA. Angiotensin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:11205-10.
70. Matsunaga T, Wartier DC, Tessmer J, Wehrauch D, Simons M, Chilian WM. Expression of VEGF and angiotensins-1 and -2 during ischemia-induced coronary angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H352-8.
71. Oh H, Takagi H, Suzuma K, Otani A, Matsumura M, Honda Y. Hypoxia and vascular endothelial growth factor selectively up-regulate angiotensin-2 in bovine microvascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 1999;274:15732-9.
72. Mandriota SJ, Pyke C, Di Sanza C, Quinodoz P, Pittet B, Pepper MS. Hypoxia-inducible angiotensin-2 expression is mimicked by iodonium compounds and occurs in the rat brain and skin in response to systemic hypoxia and tissue ischemia. *Am J Pathol*. 2000;156:2077-89.
73. Sato T, Shima C, Kusaka S. Vitreous levels of angiotensin-1 and angiotensin-2 in eyes with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:353-7.
74. 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.
75. Shyu KG, Manor O, Magner M, Yancopoulos GD, Isner JM. Direct intramuscular injection of plasmid DNA encoding angiotensin-1 but not angiotensin-2 augments revascularization in the rabbit ischemic hindlimb. *Circulation*. 1998;98:2081-7.
76. 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.
77. Stahl A, Buchwald A, Martin G, et al. Vitreal levels of erythropoietin are increased in patients with retinal vein occlusion and correlate with vitreal VEGF and the extent of macular edema. *Retina*. 2010;30:1524-29.
78. Pieh C, Krüger M, Lagrèze WA, et al. Plasma sE-selectin in premature infants: a possible surrogate marker of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3709-13.
79. Nguyen M, Strubel NA, Bischoff J. A role for sialyl Lewis-X/A glycoconjugates in capillary morphogenesis. *Nature*. 1993;365:267-9.
80. Koch AE, Halloran MM, Haskell CJ, Shah MR, Polverini PJ. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature*. 1995;376:517-9.
81. Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH, Gearing AJ. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;187:584-9.
82. Hebbbar M, Peyrat JP. Significance of soluble endothelial molecule E-selectin in patients with breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2000;15:15-21.
83. Benekli M, Güllü IH, Tekuzman G, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin levels in gastric cancer. *Br J Cancer*. 1998;78:267-71.
84. Limb GA, Hickman-Casey J, Hollifield RD, Chignell AH. Vascular adhesion molecules in vitreous from eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2453-7.
85. Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, et al. E-selectin-inducing activity in plasma from type 2 diabetic patients with maculopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:1-6.

86. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;117:572-6.
87. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:991-9.
88. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684-94.
89. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005;116:15-23.
90. 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. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:1175-9.
91. Kocabeyoğlu S, Kadayıfçılar S, Eldem B. Prematüre retinopatisinde klinik seyir, tedavinin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. *TJO*. 2011;41:128-32.
92. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianny RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:831-6.
93. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity – importance of early weight gain. *Acta Paediatr*. 2010;99:502-8.
94. Lorenz B. Current ophthalmic aspects of acute retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie*. 2008;105:1092–100.