

DERLEME REVIEW

Prematüre Retinopatisinde Etiyopatogenez

Etiopathogenesis in Retinopathy of Prematurity

Pehmen Yasin ÖZCAN *

* Uzman Doktor, SB Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa

Geliş Tarihi/Received: 17.09.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 10.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Pehmen Yasin ÖZCAN / SB Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Yenice Mah., Yenice Yolu No:1, 63250 Eyyübiye / Şanlıurfa Tel./Phone: +90 414 317 1717 Faks/Fax: +90 414 317 2621 E-posta/E-mail: ozcan.yasin@yahoo.com ORCID No: 0000-0003-4563-1758

ÖZ

Prematüre retinopatisi düşük doğum haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkili, potansiyel olarak körlük ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Hiperoksinin neden olduğu büyüme faktörlerinin baskılanması ve maternal-fetal etkileşimin erken dönemde kesintiye uğraması retinanın normal damar gelişim sürecinde aksamaya yol açar. Bu aksamayı takiben ortaya çıkan metabolik ihtiyaçlardaki artış ve yetersiz vaskülarizasyon, retina dekolmanına yol açabilen patolojik neovaskülarizasyon sürecini başlatan hipoksiye yol açar. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) hem fizyolojik hem de patolojik damar gelişiminde anahtar bir role sahiptir. Hayvan modelleri aracılığı ile oluşturulan 'oksijenin indüklediği retinopati (OIR)' tablosu ile yapılan deneysel araştırmalar doğrultusunda oksijen seviyeleri, oksidatif stres, inflamasyon gibi dış faktörlerin, sitokinler, sinyal yolları ve bunlara ait reseptörlerin de prematüre retinopatisi patogenezi ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, patogenez, hayvan modelleri

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is a potentially blinding disease associated with low gestational age and birth weight. Suppression of growth factors due to hyperoxia and loss of maternal-fetal interaction cause impaired development of retinal vascularization. Subsequently, an increase in metabolic demands and inadequate vascularization lead to hypoxia that triggers pathologic neovascularization process, which may lead to detachment in retinal tissue. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has a key role both physiologic and pathologic vascularization. Based upon in animal models of oxygen induced retinopathy (OIR) exogenous factors like oxygen levels, oxidative stress, inflammation and cytokines, several signaling pathways and their receptors have been linked to pathogenesis of ROP, as well.

Keywords: Retinopathy of prematurity, pathogenesis, animal models.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR), tüm dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağındaki önlenebilir körlüklerin başında gelmektedir.^[1] PR ilk olarak 1942 yılında Terry ve ark.^[2] tarafından 'retrolental fibroplazi' olarak tanımlanmıştır. Prematüre bebeklerde erken doğum sonrası ortaya çıkan postnatal faktörler intrauterin dönemde normal retina gelişimini sağlayan faktörler ile benzerlik göstermediği için retinanın vasküler ve nöronal gelişimi normal olarak devam etmez. PR gelişimi için belirlenen risk faktörleri prenatal ve postnatal risk faktörleri olmak üzere iki ana başlık altında toplanmıştır. Gestasyonel yaş yani doğum haftası ve doğum ağırlığı prenatal faktörleri oluştururken, gebelik süreciden farklı olarak oksijen aracılı büyüme faktörlerinde değişikliğe neden olan yüksek oksijen seviyelerine maruz kalmak ve maternal-fetal etkileşimin erken dönemde kaybı ise postnatal faktörleri oluşturmaktadır.^[3] Maternal-fetal etkileşimin erken dönemde kesintiye uğraması, retinal gelişim için gerekli metabolik ihtiyacın artışı, insülin-benzeri büyüme faktörleri ve diğer büyüme faktörlerinin azlığı ise postnatal dönemde büyüme ve gelişme geriliği ile sonuçlanmaktadır. Yüksek oksijen seviyele-

ri, oksijen seviyelerindeki dalgalanmalar, büyüme faktörlerinin ve maternal besin maddelerinin erken dönemdeki kaybı hem vasküler gelişimin durmasına hem de var olan vasküler yapıların kaybına neden olarak PR gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Ashton ve ark.^[4] yaptıkları deneysel çalışmalar sonucunda PR'nin oksijen toksisitesi ve vasküler yapıların kaybı ile karakterize olan Faz 1, hipoksinin aracılık ettiği vasoproliferasyon ve retinada patolojik yeni damar oluşumları ile karakterize Faz 2 olarak iki aşamalı bir şekilde gerçekleştiğini ortaya koymuşlardır. Oksijen destek tedavisinin Faz 1'de PR gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu, Faz 2'de ise PR gelişim riskinde çok az miktarda azalmaya neden olmasına rağmen akciğer hastalıklarında artışa neden olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur.^[5,6]

Bu yazıda günümüzde PR etyopatogenezi konusunda ortaya çıkan güncel bilgiler derlenerek hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır.

ETYOPATOGENEZ

Normal Vasküler Gelişim:

Retinal vaskülarizasyon özellikle intrauterin (İU) dönemin 2.

ve 3. trimestrında başlar, vaskülogenez ve anjiogenez mekanizmaları aracılığı ile postmenstrual 36-40. haftalarda tamamlanır. Retinal vaskülarizasyon İU 15. haftada prekürsör kök hücrelerin arka kutuptan retinanın derin ve iç tabakalarına doğru göç etmesiyle başlar. Vaskülogenez adı verilen bu mekanizma İU 22. haftaya kadar devam eder ve bu prekürsör hücreler anjioblastlara dönüşerek zon 1'e kadar uzanan iç vasküler pleksusun oluşumunu sağlar.^[7,8]

Anjiogenez ise yaklaşık olarak İU 17. haftada başlar ve vaskülogenez ile oluşan vasküler çatı aracılığı ile optik sinirden ora serrataya doğru radial şekilde vasküler gelişim tamamlanmaya kadar devam eder. Anjiogenez döneminde yeni gelişen damarlar, önceden var olan damarların üzerinden tomurcuklanarak çoğalırlar.^[9] Anjiogenez, İU dönemdeki fizyolojik hipoksi tarafından stimule edilir. Bir çok türde fizyolojik hipoksiye karşı hassas olan astrositler aktive olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınım artışına neden olur. Retina dokusundaki VEGF miktarına bağlı olarak vasküler endotel hücrelerinin farklılaşması ve göç etmesi iç vasküler pleksusun ora serrataya kadar ilerlemesini sağlar. Anjiogenez ayrıca derin retina vasküler pleksus, astrosit, müller hücresi gibi glial hücrelerin, ganglion gücresi gibi nöronal hücrelerin oluşumunda da çok önemli bir etkiye sahiptir.^[10-12]

Prematüre Retinopatisinde Deneyel Hayvan Modelleri:

Preterm infant gözlerinde deneyel modelleme yaparak PR'nin patogeneze ve oluşum mekanizmasının araştırılması kanama, retina dekolmanı ve kalıcı körlük gibi komplikasyonlara neden olabileceği için güvenilir bir yöntem değildir. Oksijenin-indüklediği retinopati (OIR) modeli deney hayvanlarında yaygın olarak kullanılan, hastalık mekanizmalarını farklı hayvanlardan elde edilen bilimsel sonuçlar ile açıklayan bir modelleme yöntemidir. Tüm deneyel modellerin en önemli kısıtlayıcı noktası prematüre yerine term yenidoğan hayvanların kullanılmasıdır. Yenidoğan hayvan yavruları sağlıklı olup, prematüre bebeklerde aynı anda görülebilen sepsis, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, deoksijene kan, immatür akciğer gibi PR gelişimine eşlik eden patolojiler bulunmamaktadır. Ayrıca bu modellerde kullanılan oksijen seviyeleri prematüre infantlara verilen oksijen seviyelerinin çok çok üstündedir, bu da bu modellemelerin insan PR'sini daha az oranda temsil etme kabiliyetine yol açmaktadır.^[13]

Farelerde Deneyel OIR Modeli:

Bu modellemede transgenik farelerin kullanılabilmesi, yüksek oksijen seviyelerinin neden olduğu vasküler kayıp ve daha sonra vasküler yapıların retina ya da vitreus içerisine doğru tekrar büyümesine neden olan rölatif hipoksi ortamının oluşturulabilmesi, anjiogenezinde dahil olduğu moleküler mekanizmalarını incelenmesine olanak sağlaması açısından büyük avantaj sağlamaktadır.^[14] Yedi günlük fare yavruları, santral retinada yeni oluşan kapiller damarlarda vasoobliterasyon yaratmak amacıyla 5 gün boyunca yaklaşık 500 mmHg arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) altında %75 devamlı oksijene maruz bırakılır ve vasküler-avasküler bölgede intravitreal tomurcukların ve yenidoamarların oluşması için tekrar oda ortamına alınır. Prematüre infantlarda tüm PR evrelerinde ortalama PaO₂'nin 100 mmHg olması, oksijen seviyelerinin sabit olmayıp dakika dakika dalgalanma göstermesi ve kapiller damarlarda vazoobliterasyon oluşması nedeni ile bu modelleme günümüzde kabul gören ileri evre PR yi yeterince temsil edememektedir.^[15]

Ratlarda Deneyel OIR Modeli:

Tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan, hem santral damar-

larda incelme hem de periferel damar gelişiminde fizyolojik gecikme özelliği ile insanlarda oluşan PR'yi en iyi olarak temsil eden deneyel yöntemdir.^[16] Doğumdan hemen sonra yavrular 14 gün, 24 saat boyunca oksijen seviyesi %50 ve 10 arasında dalgalanma gösteren ortama konarak PR'deki oksijen dalgalanmaları ve aralıklı gelişen hipoksi atakları taklit edilir. Onsekizinci günde tip 1 şiddetli PR'ye benzer olarak fizyolojik retinal vasküler gelişimde gecikme ve intravitreal yenidoamar oluşumları görülmeye başlanır. Tüm bu avantajlara ek olarak, rat modelinde gözlenen ekstrauterin postnatal büyüme geriliği de şiddetli PR gelişimi için bir risk faktörüdür.^[17] Rat genomuna müdahale edilmesinin zorluğu bu modelin en önemli kısıtlayıcı basamağını oluşturmaktadır. Günümüzde vektör olarak adenovirus yada lentivirusların kullanımı, rat genomuna short-hairpin RNA yada bazı genlerde yapılan sessiz ya da knock-out genetik mutasyonlar yerleştirilerek hücrelerin spesifik ürünleri sentezlemesine ve bu ürünlerin hangi hücresel olayda rol oynadığının belirlenmesine olanak sağlanmıştır. Bu yeni ve faydalı yöntemle retinal hücrelerin patolojik ve fizyolojik anjiogenezdeki rolleri ve kullanılan sinyal yollarının değerlendirilmesi imkanı doğmuştur.^[13]

Tazılarda Deneyel OIR Modeli:

Tazı yavrularının göz boyutları insan preterm gözlerinin boyutlarına yakın olduğu için bu model özellikle ilaç dozlarının preterm bebek gözlerine uyarlanabilmesine olanak sağlaması açısından önemli bir deneyel model yöntemidir. Bu modelde, yenidoğan 1 günlük tazı 4 gün boyunca %100 oksijene maruz bırakıldıktan sonra tekrar ortam havasına alınır. Yenidoğan tazı retinası damarlanmasını vaskülogenezis ve anjiogenezis mekanizmaları ile tamamlamasına rağmen yüksek oksijen maruziyet sonucu gelişen PR modeli, insanlarda gözlenen PR gelişim patogenezinin farklılıklar göstermektedir.^[18] Ayrıca bu modelde gözlenen retinal katlantılar ve vasküler çekintiler günümüzde evre 4 PR'nin özellikleri hakkında bilgiler edinilmesine olanak sağlamıştır.^[19]

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ GELİŞİMİ AŞAMALARI

Ashton ve ark.4 yaptıkları deneyel çalışmalar sonucunda insanlarda gelişen prematüre retinopatisinde (PR) ilk olarak Faz 1 olarak adlandırılan; fizyolojik retina vasküler gelişiminde bir duraksama ve Faz 2 olarak adlandırılan vasküler gelişimdeki duraksamayı takip eden fibrovasküler proliferasyon gelişimi gözlemiş ve tanımlamışlardır. Bu kavram günümüzde insanlarda gözlenen PR'nin oluşum mekanizması olarak kabul edilmektedir. Bu kavram sonucunda Faz 1'deki fizyolojik gelişimdeki duraksamanın derecesi PR'nin yayılımını (zon), Faz 2'deki fibrovasküler proliferasyonun derecesi ise PR'nin evresini (stage) belirlemektedir.^[15]

Faz 1 PR : Hiperoksi Ve Besin Yetersizliği İle Gözlenen Fizyolojik Gelişimin Duraklaması

Intrauterin dönemde fetüsün %50-60 olan oksijen saturasyonu yani 'fizyolojik hipoksi' olarak adlandırılan durum retinanın vasküler gelişimini tamamlaması için en önemli faktördür. Prematüre doğum sonrası bebeğin oda ortamına alınması bile oksijen saturasyonunu yükseltmekte olup, oksijen destek tedavisi ile bu hiperoksi durumu daha da şiddetlenmektedir.^[20] Şiddetli hiperoksi, fizyolojik hipoksi ortamında retina vasküler yapıların gelişiminden sorumlu büyüme faktörlerini düzenleyen hipoksinin indüklediği faktörlerin (VEGF, IGF-1, eritropotin) salınımında azalmaya ve vasküler gelişimin durmasına neden olur. Ayrıca fetal-meternal etkileşimin erken dönemde kesilmesi vasküler ve

postnatal büyüme ve gelişme için gerekli olan IGF-1 ve diğer nutrisyonel maddelerin serum seviyelerindeki azalma Faz 1'de gözlenen damar gelişiminin durmasına katkıda bulunur.^[21,22]

Faz 2 PR : Fibrovasküler Proliferasyon, İntravitreal Neovaskülarizasyon

Genellikle postmenstürel 32. haftadan sonra gözlenen Faz 2 evresinde, avasküler retina dokusunda gelişim için gerekli artmış metabolik ihtiyaç ve vasküler gelişimin durması ile ortaya çıkan hipoksi, hipoksinin indüklediği büyüme faktörlerinin aşırı salınımına neden olur. Salınımı artmış büyüme faktörleri, vasküler-avasküler retina bölgesinin birleşim yerinde anormal damar oluşumlarına neden olur.^[23] Bu patolojik damarlar avasküler retina bölgesini beslemez ve bu dönemde retina dokusunun yeterli oksijenizasyonu bu anormal damarlarda gerilemeye yol açabilir fakat retina dokusunun artmış metabolik ihtiyacı var olan oksijen ve beslenme desteğinin üzerindeyse anormal damar gelişimi devam ederek intarvitreal neovaskülarizasyon gelişimi ile sonuçlanır. Neovaskülarizasyon ise retinal katlantı, maküler çekinti ve retina dekolmanına ilerleyen fibrotik ve skartisyel değişikliklere neden olarak kalıcı körlüğe yol açabilmektedir.^[21]

PATOFİZYOLOJİ

Hipoksinin indüklediği faktörler ve prematüre retinopatisi

1. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF):

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), retina dokusunda vasküler endotel hücrelerin gelişmesi ve çoğalması, endotel hücrelerin göçü, vasküler geçirgenliğin kontrolü, angiogenezis sürecinin desteklenmesi, vasküler bütünlüğü sağlayarak kan-retina bariyerinin korunması gibi normal retina damar gelişim ve anormal damar oluşumu süreçlerinin başlaması için gereken en önemli moleküler yapıdır.^[22,23]

Yapılan deneysel çalışmalarda, artmış VEGF aktivitesinin prematüre retinopatisi (PR) oluşması ve gelişmesinde hastalığın hem 1. hem de 2. fazında önemli rolleri olduğu gözlenmiş olup, artmış VEGF seviyelerinin damar büyümesinin avasküler retina bölgesinden ziyade vitreus içerisine doğru yönelmesine neden olduğu belirtilmiştir.^[24,25] Bu yönelmenin nedeni henüz net olarak ortaya konamamış olmasına rağmen ratlarla yapılan deneysel OIR modelinde, intravitreal yeni damarların (IVNV) oluştuğu dönemde vitreus içerisindeki VEGF miktarının retinadakinden 10 kat daha fazla olması ile ortaya çıkan düzensiz VEGF oranının damar büyümesinin vitreus içerisine doğru yönelmesine neden olabileceği belirtilmiştir.^[26]

VEGF damar endotelinde VEGF reseptör 1, 2 ve 3 olmak üzere farklı reseptörleri aktive eder. VEGFR2 anormal damar oluşumundan sorumlu reseptördür. VEGFR1 ise anjiyogenik özellikte olmasına rağmen, VEGF'ye VEGFR2 den daha yüksek bir affiniteyle bağlanarak VEGFR2'nin bağlanmasını önleyici özelliktedir. VEGFR3 ise lenfangiogenezis ve angiogenezis sürecinde önemli görevleri bulunmaktadır. İnsanlarda VEGF VEGF121, VEGF165, VEGF189 şeklinde 3 ana izoform olarak sentezlenirken, farelerde ise VEGF120, VEGF164, VEGF188 izoformlarında sentezlenir. Sentezlenen bu VEGF molekülleri çözünürlük, moleküler kütle, reseptörlere bağlanma ve heparin sülfat bağlama özelliklerine göre farklılıklar gösterir. Ayrıca VEGF165, spesifik olarak semaförin reseptörleri grubundan nörofilin-1 ve nörofilin-2 reseptörlerine bağlanır.^[27]

Oksijen seviyesindeki dalgalanmanın PR gelişim süreci ile yakından ilgili olduğu bilinmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar-

da oksijen seviyelerindeki bu dalgalanmanın insandaki analogu VEGF165 olan VEGF164'te, hipoksinin ise VEGF120 seviyelerinde artışa yol açtığı, VEGF164'ün rat modelinde Faz 2 PR patogeneziindeki anormal yapıların oluşumunda daha etkin rol oynadığı bildirilmiştir.²⁸ Diğer çalışmalar sonucunda VEGF164 ve VEGFR2 aktivitelerindeki aşırı artışın insanlarda gelişen PR'nin 1. ve 2. Faz aşamalarının oluşumu ve gelişiminde önemli rolü olduğu görülmüştür.^[29]

VEGFR2 sinyal yolağının inhibe edilmesi ile ikinci fazda ortaya çıkan IVNV yapılarında gerileme olduğu fakat bu inhibisyonunun fizyolojik retinal damar gelişiminin de durmasına neden olarak retina dokusunda kalıcı avasküler alan gelişimine yol açtığı saptanmıştır. Normal angiogenezis süreci için de önemli olan VEGFR2 aktivitesindeki artışın retinadaki normal damarsal gelişim sürecini durdurduğu ve damar endotel hücrelerindeki bölünmeyi bozarak damar büyümesinin retina dışındaki bir alana doğru yönelmesine yani IVNV oluşuma neden olduğu belirtilmiştir.^[28,30] VEGF164'ün antikor ile inhibe edildiği çalışmada ise PR'de gözlenen arterlerdeki kıvrımlanma artışının önemli ölçüde gerilediği belirtilip, VEGF'nin aynı zamanda vasküler tortuosite artışında da önemli bir etkiye sahip olduğu net olarak ortaya konmuştur.^[31]

Yapılan diğer bir deneysel çalışmada artmış olan VEGF seviyelerinin Faz 1'de JAK-STAT (Janus kinaz) sinyal yolağını aktive ettiği ve bu sinyal yolağının EPO seviyelerini düşürerek fizyolojik retina damar gelişimini geciktirdiği belirtilmiştir. Yine bu çalışmada, erken postnatal dönemde intraperitoneal yoldan verilen JAK-STAT kinaz2 inhibitörü AG490 veya EPO'nun Faz 1'deki rat PR'de fizyolojik retina damarlanmasını aktive ettiği gösterilmiştir.^[32] Yapılan araştırmalar sonucunda JAK-STAT sinyal yolağının inhibisyonu ile PR'nin hem 1. hem de 2. Fazındaki patolojik özelliklerin gerilediği gösterilmesine rağmen JAK-STAT sinyal yolağının ana görevinin retina tabakasındaki fotoreseptörleri ışık hasarından korumak olduğu bu yüzden tüm yolağın tamamen inhibe edilemeyeceği, yolda nokta hedef alınarak inhibisyonun gerçekleştirilmesi için çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.^[33]

2. Eritropoetin (EPO)

Eritropoetin (EPO) nöronlarda ve vasküler hücrelerde apoptozis ve angiogenezi kontrol eden bir büyüme faktörüdür. Retinada hipoksi durumunda VEGF'den bağımsız olarak EPO seviyelerinin yükseldiği, prematüre retinopatisinde (PR) ise hem Faz 1'deki normal angiogenezis hem de Faz 2'deki patolojik yeni damar oluşumunda (IVNV) önemli roller 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 modelinde β common reseptörün fazla aktive olmadığı, fakat seviye ve aktivasyonları artmış EPOR ve VEGFR2'nin arasındaki etkileşimin vasküler endotel hücrelerde STAT3 reseptörlerini aktive ederek Faz 2'de IVNV gelişimine neden olduğu gösterilmiştir.^[34] Anemi gelişen prematürelerde rhEPO tedavisinin, eşik evrede lazer tedavisi gerektiren PR gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^[35]

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

Fetüsteki büyümeyi sağlayan IGF-1'in tüm gebelik süresi boyunca bilhassa 3. trimester döneminde dolaşımda yüksek miktarlarda bulunması gebeliğin geç dönemlerinde etkin ve önemli

olduğunu ortaya koymaktadır. Postnatal dönemde yetersiz beslenme, enfeksiyon ve artmış stress IGF-1 seviyelerinde azalmaya neden olmakta ve IGF-1 sentezlenmeyen farelerde doğumda vücut gelişiminin normale kıyasla %40 daha az olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.^[36] Düşük serum IGF-1 seviyeleri yetersiz beyin gelişimi, intraventriküler hemoraji, prematüre retinopatisi (PR), bronkopulmoner displazi ve nekrotizan enterokolit gibi patolojilerle ilişkili olduğu bilinmektedir. IGF-1 hücre düzeyinde aktivitesini gösterebilmesi için IGF-1 bağlayıcı proteinlere (IGFBP) ihtiyaç duyar. Yaklaşık olarak 6 adet IGFBP bulunmasına rağmen dolaşımdaki IGF-1'in % 80-98'i IGFBP-3'e bağlıdır. IGFBP-3, IGF-1'in aktivitesini düzenler ve IGF-1'e bağlanarak yarı ömrünün daha uzun olmasını sağlar.^[37]

IGF-1, vasküler endotel hücrelerin Akt ve MAP kinaz yoluyla aracılığı ile çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlayan maximum VEGF aktivitesi için gerekli anahtar bir faktör olmasının yanında apoptozisin en güçlü inhibitörlerinden biridir.^[38] Yapılan deneysel çalışmalarda IGF-1 seviyelerindeki azalmanın PR gelişiminde önemli rolü olduğu, hastalığın her iki fazının gelişimine etkisi olduğu gösterilmiştir. Düşük IGF-1 seviyeleri ile IGF-1'den yoksun farelerdeki yetersiz retinal vasküler gelişim arasındaki direkt ilişki; Faz 1'deki avasküler zon boyutlarının dolaşımdaki IGF-1 seviyelerine bağlı olabileceği ön görülmüştür.^[39] Vasküler gelişimin ana faktörlerinden biri olan IGF-1'in prematüre infantlarda düşük seviyede kalması, PR'nin 1. Fazında görülen yetersiz damar gelişiminin açıklayıcı bir nedeni olarak görülmektedir. Bu görüş erken dönemde dışardan IGF-1 takviyesinin fetüs büyümesinde artışa ve PR gelişimindeki azalmaya neden olduğu gösterilerek desteklenmiştir.^[40] Büyüme hormonu (GH) reseptör antagonisti sentezleyen transgenik farelerde PR'nin 2. Faz'ında anlamlı olarak daha az oranda patolojik yeni damar oluşumları gözlenmiş olup, bu görüş daha sonraları retinal neovaskülarizasyonda gerilemenin saptanması ile sonuçlanan IGF-1 reseptör antagonistleri ile yapılan in vivo çalışmalarla desteklenmiştir.^[41] PR ilişkili anjiogenez mekanizmasının en üst seviyede çalışabilmesi için tek başına VEGF varlığı yetersiz olmakta, muhtemelen IGF-1, PR ve diğer proliferatif retinopatilerde serbest bir faktör olarak rol oynamaktadır. Ayrıca yapılan diğer çalışmalar sonucunda düşük IGF-1 seviyelerinin VEGF seviyelerini direkt olarak etkilemediği, VEGF aracılı MAP kinaz ve Akt yolak aktivasyonunda azalmaya neden olarak vasküler gelişimi etkilediği gözlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda VEGF aracılı MAP kinaz yolğunun maximum seviyede aktivasyon gösterebilmesi için IGF-1'in ortamda mutlaka bulunması gerektiği belirtilmiştir.^[42,43] Ortalama 30. postmenstürel haftada büyümeyi seviyesini yakalayan IGF-1 seviyesindeki artış kontrolsüz neovaskülarizasyon gelişimine neden olur çünkü IGF-1 büyümenin yanında patolojik neovaskülarizasyon oluşumunda da anahtar bir role sahiptir. Preterm infantlardaki düşük serum IGF-1 seviyeleri PR'nin şiddeti ile direkt olarak korelasyon gösterirken aynı zamanda baş çevresi ölçüm analizleri ile gösterilen yetersiz beyin gelişimine neden olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.^[44-46]

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ GELİŞİM PATOGENEZİNDE GÜNCEL HİPOTEZ VE MEKANİZMALAR

MikroRNA'lar ve Anjiotensin II ; Proliferatif retinal hastalıkların taklit edildiği deneysel modellerde mikroRNA'ların (MİR) yapısında ve seviyesinde değişiklik olduğu saptanmıştır. MİR-

29, MİR29a,b ve c yapılarını içeren önemli bir MİR ailesidir ve MİR-29a proliferatif retina hastalıklarında anjiogenez ve viterusta fibrozis gelişmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.^[47] Anjiotensinojen (AGT), renin-anjiotensin sisteminin (RAS) ana komponentidir. Kan basıncı kontrolü ve ateroskleroz patogenezinde görevli anjiotensin II (AngII) ise bu sistemin son ürünüdür. Proliferatif retinopati varlığı ya da gelişim sürecinde AngII, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri ile etkileşime geçerek patolojik neovaskülarizasyon gelişimine neden olan retinal anjiogenezis sürecini etkilemektedir.^[48,49] Chen XK ve ark.^[50] yaptıkları deneysel çalışmada OIR oluşturulan farelerde MİR-29a seviyelerinde anlamlı bir azalma, AGT'nin protein ve mRNA seviyelerinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada OIR grubunda VEGF, HGF, ANG ve AngII gibi PR ilişkili anjiogenik faktör seviyelerinin hipoksiye bağlı olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. MİR-29a seviyelerindeki azalmanın AGT seviyelerinde yükselmeye neden olduğu ve bu yükselmenin retinal neovaskülarizasyon oluşumunu hızlandırdığı ön görülmüştür.

Oküler dokularda bağımsız bir renin-anjiotensin-aldesteron sistemi olduğu ve bu sistemin PR ve diğer proliferatif retina hastalıklarının patofizyolojik sürecine katıldığı belirtilmiştir.⁵¹ Hücre büyümesi ve vasküler çoğalma sürecinin sürdürülebilmesi için AngII aktivasyonu anahtar bir rol oynamaktadır ve bu aktivasyonun PR gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.^[52] Zhao ve ark.^[53] VEGF ve AngII arasında MİR'lere bağımlı olarak ortaya çıkan farklı bir etkilşim mekanizması keşfetmişlerdir. Taramaya alınan MİR'ler arasında MİR-351'in hem in vivo hem de in vitro ortamda VEGF ve Ang II seviyelerinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Böylece MİR-351'in PR diyabetik retinopati gibi anormal retinal anjiogenez yok etmesi için gelecekte yeni bir hedef olabileceği belirtilmiştir.

Kemokin reseptör tip 7 (CCR7)/ ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK)/VEGF sinyal yolu; Bir çok hastalıkta hücre göçü ve anjiogenezise aracılık eden, fizyolojik ve patolojik süreçlere katkıda bulunan CCR7 esas olarak dentritik hücreler, T hücreler, B hücreler, Natural killer hücreler gibi immunositlerden salınır. ERK sinyal yolu ise vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımı ile sonuçlanan endotel hücrelerinin çoğalması ve anjiogenez sürecine katılır. CCR7 inhibisyonu aracılığı ile p-ERK1/2'nin baskılanması anjiogenezisin VEGF aracılığı ile düzenlendiğinin gösterilmesinde önemli rol oynamıştır.^[54] VEGF'nin doz bağımlı olarak ERK1/2 fosforilasyonunu sağlaması endotel hücrelerinin oluşması ve çoğalması için önemli bir basamaktır. Prematüre retinopatisi (PR) tablosu oluşturulan rat modelinde, ERK-VEGF sinyal yolğunun endotel hücre proliferasyonunda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. VEGF ve diğer büyüme faktörleri hücre fonksiyonlar ERK yoluyla aracılığı ile etkiler ve böylece seçilmiş genlerin uyarılarak son ürün üretimlerinin artırılması, hücrelerin çoğalması ve farklılaşma sürecini başlatır. Yuan LH ve ark.^[54] yaptıkları çalışmada retinal neovaskülarizasyonu daha şiddetli olan grupta p-ERK1/2 ve VEGF seviyelerini daha yüksek olarak saptamış ve p-ERK1/2/VEGF yolğunun OIR modelinde ortaya çıkan retinal neovaskülarizasyon gelişiminde belirgin bir rolü olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada CCR7 aktivasyonunun p-ERK1/2 ve VEGF seviyelerinde ve dolayısıyla retinal neovaskülarizasyonlarda artışa, CCR7 inhibisyonunun ise bu yolla neovaskülarizasyonlarda azalmaya neden olduğu ve CCR7/ p-ERK1/2 /VEGF sinyal yolğunun PR'de önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Adenozin reseptörleri; hipoksiye karşı hücresel cevap, vaskü-

ler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve hipoksinin indüklediği büyüme faktörleri ile ilişkili (HIF) sinyal yollarında artışla beraber hücre dışı adenozen üretiminde aşırı artış ve adenozen reseptörleri ile sağlanan lokal sinyal yollarında aktivite artışı ile de karakterizedir.^[55] Adenozen beyin dokusunda nöromodülatör, vücutta ise metabolik olaylarda aracı rolü olan doğal nükleozid yapıda bir moleküldür. Prematüre retinopatisinde (PR) adenozen reseptör bazlı terapinin potensiyel terapötik etkisi, adenozen alt grup reseptörlerinin retina dokusunda inflamasyon, nöroproteksiyon ve anjiogeneziste düzenleyici rol oynayan özelliklerinin varlığı ile de desteklenmektedir.^[56] Gelişimi devam eden retina dokusunda prekürsör endotel hücreleri, anjioblastlar, gelişmiş kan damarları endotel hücrelerinde adenozen immünoreaktivitesi ve Adenozen2A reseptörleri (A2AR) tespit edilmiştir. Retinal vasoproliferasyon gelişen OIR modelinde, muhtemelen A2AR'larında etkisi ile hipoksik retinal dokuda hücre dışı adenozen seviyelerinde aşırı artış gözlenmiştir. Bu nedenle A2AR aktivitesi retinadaki normal damar gelişimi ve patolojik anjiogenezis sürecine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir.^[57] Genetik olarak A2AR aktivitesi kapatılmış farelerde yapılan OIR modelinde santral retina bölgesindeki damarların vasoobliterasyonunda azalma, patolojik anjiogeneziste gerileme, hipoksinin indüklemiş olduğu VEGF salınımında azalma olduğu saptanmış olup, A2AR inaktivasyonunun postnatal dönemde normal retinal vasküler gelişimi etkilemediği belirtilmiştir.^[58]

A2AR'ler gibi adenozen2B reseptörleri (A2BR) de göz dokusunda özellikle vasküler dokuda, mikrogliya ve makrofaj hücrelerinde yer almaktadır. Bu reseptörler makrofaj hücreleri başta olmak üzere çeşitli hücrelerde VEGF salınımını kontrol ederler. A2BR'nin VEGF seviyelerini düzenleyerek retina dokusundaki patolojik anjiogenezis sürecini ilerlettiği, A2BR'lerin normal retinal vasküler gelişim ve PR patogenezindeki rollerinin tam olarak saptanamadığı ve genetik olarak inaktive edilmiş A2BR'lerinin yokluğu nedeni ile bunun genetik olarak ta desteklenemediği bildirilmiştir.^[59]

Yapılan bir çok çalışma ile adenozen sinyal yollarının in vitro ortamda endotel hücre çoğalması ve göçünde, in vivo ortamda ise vasküler gelişimde rol oynadığı ortaya konmuştur. Retinadaki endotel hücrelerinde A2AR aktivasyonunun VEGF ve GLUT-1 üretiminde artışa neden olduğu ve bunun pro-anjiyogenik bir etki olduğunu, genetik olarak inaktive edilen A2AR'lerin OIR modelinde endotel hücre çoğalmasında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.^[58] Retinal adenozen A1 reseptör (A1Rs) aktivasyonu, hücre kültüründe üretilen retina ganglion hücrelerinin Ca kanallarını inhibe ederek hücreleri NMDA aracılı hücre ölümünden korumaktadır ve ganglion hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayan interlökin 6 seviyelerini ve aktivasyonunu düzenleyen nöron koruyucu bir etkiye sahiptir.^[59]

Serum Apelin seviyeleri ; Apelin, vasküler duvarda gelişen inflamasyonda etkili yağ dokusundan türeyen proinflamatuvar özellikte bir faktördür. Anjiyogenik özelliği ise endotel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü etkilemesi, vasküler tübül yapısının oluşumunu aktive edici etkisinden kaynaklanmaktadır. Serum apelin seviyeleri yeni damar oluşumu sırasında artarken, vasküler stabilizasyon döneminde azalmaktadır. Ali YF ve ark. yaptıkları çalışmada postnatal dönemdeki serum apelin seviyelerinin erken prematüre retinopatisi (PR) gelişimi için yüksek pozitif tahmin değeri bulunduğu bildirmişlerdir.^[60] Gieger ve ark.^[61] ise hipoksik şartların yağ dokusundan apelin salınımını kuvvetli bir şekilde uyardığı, hipoksiye erken yanıt ile apelin seviyelerinin HIF-1a'ya bağımlı olarak yükseldiğini bildirmişlerdir. Zhang ve

ark.^[62] PR'de gelişen fibrovasküler membranda hem apelin hem de apelin reseptörlerinin bulunduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak PR varlığında serum apelin seviyelerinin anlamlı olarak tanısal değeri bulunmakta olup, PR gelişen olgularda serum apelin seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.^[60]

Semoforinler; Eses olarak aksonların ilerlemesi ve yönlendirilmesinde etkili koruyucu protein ailesinden olan semoforinlerden özellikle semoforin 3 günümüzde prematüre retinopatisi (PR) patogenezinde rol oynayan ana düzenleyici faktörlerden biridir. Semoforin 3A (Sema3A) retinopati sürecinde preretinal vasküler küme şeklindeki yapıların oluşumuna katkıda bulunan itici bir molekül özelliğinde olduğu gösterilmiştir. OIR modelinde, iskemik retina dokusunda sema3A'yı da içeren patolojik mekanizma mikrogliya hücrelerinin aktive olması, özellikle IL- β gibi retina ganglion hücrelerinde proapoptotik faktör sema3A'yı stimüle eden proinflamatuvar sitokinlerin salınımı tarafından tetiklenir. Sema3A'nın iskemik alanda çoğalması vasküler bozulma sürecine katkıda bulunur ve yenidoğan yapılarının vitreusa doğru ilerlemesini için kimyasal bir bariyer görevi görür.^{63,64} Sema3A ve Sema6A'nın farmakolojik inaktivasyonu hipoksik/iskemik retina dokusunda vasküler rejenerasyonda hızlanmaya, retinal fonksiyonlarda iyileşmeye, patolojik intravitreal neovaskülarizasyonlarda azalmaya neden olduğu, bu yapıların tekrar vaskülarizasyon sürecinde etkili olduğu, neovasküler yapıların vitreus içerisine doğru yanlış olarak yönlendirmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Sema3C ise nörofilin-1 ve plexin D1 reseptörleri aracılığı ile etki gösteren ve vasküler kümelerde bolca bulunan bir yapıdır. Sema3C AKT kinaz, FAK ve p38MAPK'nin VEGF aracılı aktivasyonunu engelleyerek OIR sürecinde patolojik preretinal vasküler kümelerin oluşumunu bozmaktadır. Sonuç olarak semoforinler vasküler gelişimi ve retinada patolojik anjiogenezisi düzenlemesi bakımından PR'yi önleyici tedavide yeni bir hedef konumundadır.^[65]

Netrin-1; Nörojenizde aksonal gelişimde rol oynayan önemli bir protein olan netrin-1'in retina dokusunda gelişimsel ve patolojik anjiogeneziste rol oynadığı bildirilmiştir. Tina ve ark.^[66] neovasküler oluşumlarda netrin-1 seviyesinin önemli derecede arttığını, sadece patolojik anjiogeneziste değil aynı zamanda retinal vasküler geçirgenliği arttırdığını da göstermişlerdir. Buna zıt olarak Binet ve ark.^[67] OIR sürecinde hipoksik retina bölgesinin iyileşme sürecinde normal anjiogenezis süreci ve retina damarlanmasının tekrar başlayabilmesi için Netrin-1'in çok önemli bir faktör olabileceğini, retinal revaskülarizasyon sürecini hızlandıran bu proteinin çalışma mekanizmasının makrofaj ve vasküler endotelial büyüme faktörüne bağımlı olduğunu bildirmişlerdir.

Norrin ve reseptörleri ; Norrin özellikle müller hücrelerinden salınan, retina gelişim sürecinde derin iç kapiller vasküler ağ oluşumunda önemli rolü olan protein yapıda bir moleküldür. Norrin anjiyogenik etkisini Wnt reseptör Frizzled-4'e bağlanarak gösterir ve norrin eksikliği intraretinal vasküler gelişimde belirgin bir geriliğe neden olabilmektedir.^[68] Norrin/Frizzled-4/LRP5 sinyal yolağındaki herhangi bir mutasyonun prematüre infantlarda şiddetli PR gelişimi için riski arttırdığı bildirilmektedir, buna zıt olarak OIR modelinde norrin proteininin ektopik aşırı salınımı ile vasooblitere olmuş alanlarda kapiller gelişimin tekrar başladığını, intraretinal damar gelişimin aktive olduğunu, daha sonra gelişen preretinal neovasküler damar kümelerinde gerileme gözlemlendiği bildirilmiştir.^[69,70] Norrin, IGF-1 düzeylerini arttırarak Wnt/ β -catenin sinyal yolağı aracılığı ile vasküler onarım sürecine katkıda bulunmaktadır. Norrin ayrıca retina ganglion hücreleri üzerinde nöron koruyucu bir etkiye sahip olmakla birlikte mül-

ler hücrelerinden hücre kaynaklı nöroprotektif büyüme faktörü üretimini de sağlar.^[72]

Oksidatif stress ; Hiperoksinin bir sonucu olarak, oksijenin indüklediği retinopati/ prematüre retinopatisi (OIR/PR) modelinde oksidatif stressle ortaya çıkan reaktif oksijen bileşikleri retinal vasoobliterasyon sürecine katkı sağlamaktadır. Nitrooksidatif stress süreci olarak tarif edilen bu durumda, nitrik oksit reaktif oksijen türleri ile reaksiyona girerek nitritler, nitratlar ve Faz 1 PR'de retinal mikrovasküler dejenerasyonu ile en fazla hasar veren yapı olan peroksinitrit oluşumuna neden olur. Endotel kaynaklı nitrik oksit sentazın (NOS) farmakolojik yada genetik olarak inaktivasyonunun hiperoksi kaynaklı retinal mikrovasküler dejenerasyonda azalmaya neden olduğu ve nitro-oksidatif stresin PR'de önemli bir yeri olduğu ortaya konmuştur.^[73] Başka bir reaktif oksijen bileşiminden olan NADPH oksidaz, Faz 1 PR'de NOX1 veya NOX2 aktivasyonu aracılığı ile endotel hücre hasarı ve avasküler retina gelişimine, Faz 2 PR'de ise endotel hücrelerindeki NOX1, NOX2 ya da NOX4 aktivasyon aracılı transkripsiyon faktör 3 (STAT3) yardımıyla vasoproliferasyonda artışa neden olabilmektedir. Buna zıt olarak müller hücrelerinde STAT3 aktivasyonu Faz 1 OIR/PR'de eritropoetin seviyelerinde azalmaya ve buna bağlı olarak anjiogeneze yavaşlamaya neden olur. Eksojen olarak verilen eritropoetin Faz 1 OIR/PR'de fizyolojik retinal vaskülarizasyonu arttırmaya rağmen Faz 2 OIR/PR'de IVNV oluşumunda azalmaya neden olmaz.^[74,75] Yüksek oksijen seviyelerine ikincil hücre membranlarında gelişen lipid peroksidasyonu PR patogenezinde kilit bir rol oynamaktadır. Lipid peroksidasyonuna yüksek derecede hassas olan retina dokusunda biriken peroksitler mikrovasküler yapılar için ileri derecede toksik olan tromboksan A2 üretimine neden olurlar. Selektif siklo-oksijenaz ve tromboksan A2 inhibitörlerinin farelerde oksijenin indüklediği vasoobliterasyonda azalma sağladığı belirtilmiştir.^[76] Platelet aktive edici faktör ve lizofosfatidil asit gibi peroksidasyon sürecinde üretilen diğer lipidler proinflatuar moleküller gibi hareket ederek mikrovasküler toksisiteye neden olan retinal inflamasyon ve hasar sürecine katkı sağlarlar.^[77]

PR'DE DIŞ RETİNAL VASKÜLER DEJENERASYON

Şu ana kadar hem insan retinasında hem de hayvan modellerinde oluşturulan prematüre retinopatisinde (PR) esas etkilenen yapının iç retinal vasküler sistem olduğu düşünülmüştür. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar koroidal dolaşımın da PR gelişim sürecinde etkilendiğini ortaya koymuştur. PR gelişen hastaların daha sonraki yıllarda yapılan incelemelerinde koroid tabakalarının ortalama olarak %20 daha ince olduğu ve bu incelmenin dış retina katmanlarına ulaşan oksijen seviyesinde ortalama %70'e varan oranlarda azalmaya neden olduğu bildirilerek PR'nin sadece iç retinadaki vasküler yapıyı etkilemediği aynı zamanda retina pigment epiteli ve fotoreseptör bütünlüğü için elzem olan koroid yapısını da büyük oranda etkilediği belirtilmiştir.^[78-80] Deneyel PR/oksijenin indüklediği retinopati (OIR) tablosunda koroidal involüsyonun yani incelmenin mekanizması net olarak ortaya konamamıştır. Nitrik oksit (NO) ve etkileşime girdiği prostaglandinler koroidal dolaşımın otoregülasyonunda anahtar bir role sahiptir. PR/OIR deneyel modelinde elektrofili 15-deoksi-12 ve endotel hücrelerinde oksidatif stresi artırarak apoptotik hücre ölümünü aktive eden PGD2'nin non-enzimatik bir formu olan PGJ2 aktivasyonu ile koroidal dolaşımda sürdürülebilir bir de-

jenerasyonun varlığı gösterilmiştir. Yenidoğan hayvalarda koroidal dolaşım önemli ölçüde lokal olarak yüksek PGD2 seviyeleri tarafından kontrol edilir. Hiperoksi durumunda dış retinanın artmış oksijenizasyonu ile koroid dokusunda yüksek miktarda bulunan PGD2'nin non-enzimatik bir yolla redoks sinyalinde rol oynayan ve yüksek konsantrasyonlarda endotel hücrelerine toksik olan elektrofili 15 deoksi-12 ve 14- PGJ2 ye dönüşümü kolaylaştırır.^[81] Koroidal involüsyon uzun dönemde hipoksik retina altı yapıya, RPE ve fotoreseptörlerde progresif bir kayba neden olarak dış retinal fonksiyonda bozulmaya neden olabilmektedir. Koroidal dolaşımdaki değişikliklere ek olarak PR'li hastalarda orbita doppler usg ile yapılan bir çalışmada da PR gelişen olguların oftalmik arterler akımlarında anlamlı değişiklikler olduğu gösterilmiştir.^[82]

İlginç olarak OIR modelinde, en çok üretilen sitokinlerden biri olan, iskemik retinopatilerde nöronal ve mikrovasküler dejenerasyona neden olan interlökin 1β (IL-1) reseptör antagonistlerinin erken neonatal dönemde kullanılmasının koroidal damarları koruduğu, dış retinal hipoksisi azalttığı ve RPE ve fotoreseptör kaybını anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu gözlem sonucu IL-1β'nin OIR/PR modelinde koroidal dejenerasyona, uzun dönem retina altı ve dış retinal bölgede hasara yol açan prostoglandin salınımı için tetikleyici bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır.^[83]

SONUÇ

PR etyopatogenezi değişik bir çok mekanizmanın, birbirine bağımlı ya da birbirinden bağımsız sinyal yollarının rol oynadığı karmaşık yapıya sahiptir. Etiyolojisinin başında prematüritenin neden olduğu hiperoksi ve hipoksi basamakları olan hastalığın 1. ve 2. Fazında görev alan en önemli molekül VEGF'dir. Hastalığın hem iç hemde dış retinal yapılarda hasara neden olduğu unutulmamalıdır. Deneyel modeller aracılığı ile patogeneze katkıda bulunan mekanizmalar açığa çıktıkça hastalığın tedavisi ya da önlenmesi için yeni yöntemler geliştirilecektir.

KAYNAKLAR

- Özcan PY, Çıtırık M. [Current Classification, Screening, examination methods and treatment in Retinopathy of prematurity]. Ret-Vit 2016;24(4):271-279.
- Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens: (1) preliminary report. Am J Ophthalmol 1942;25(1):203-4.
- Smith LE, Hard AL, Hellström A. The biology of retinopathy of Prematurity: How Knowledge of Pathogenesis Guides Treatment. Clin Perinatol 2013;40(2):201-214.
- Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. Br J Ophthalmol. 1954; 38(7):397-432.
- Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. Pediatrics. 2000; 105(2):295-310.
- Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Pediatrics. 2010; 125(6):1483-92.
- Chan-Ling T, McLeod DS, Hughes S, et al. Astrocyte-endothelial cell relationships during human retinal vascular development. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:2020-32.
- McLeod DS, Hasegawa T, Prow T, et al. The initial fetal human retinal vasculature develops by vasculogenesis. Dev Dyn 2006;235:3336-47.
- Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;

41(5):1217–28.

10. Bai Y, Ma JX, Guo J, et al. Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol* 2009;219:446–54.

11. Jiang Y, Wang H, Culp D, et al. Targeting Muller cell-derived VEGF164 to reduce intravitreal neovascularization in the rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:824–31.

12. Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology* 2011;100:343–53.

13. Hartnett ME. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122:200–210.

14. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35: 101–11.

15. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2515–2526.

16. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res* 1994;36:724–31.

17. 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.

18. Luty GA, McLeod DS, Bhutto I, Wiegand SJ. Effect of VEGF Trap on normal retinal vascular development and oxygen-induced retinopathy in the dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4039–47.

19. Pehmen Yasin Özcan, Mehmet Çıtırık, Şehnaz Özçalışkan. [Current Epidemiology, Pathophysiology and risk Factors in retinopathy of prematurity]. *Ret-Vit* 2016;24(4):263–270.

20. Madan A, Penn JS. Animal models of oxygen-induced retinopathy. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2003; 8:d1030–43.

21. Gupta MP, Chan RVP, Anzures R, Ostmo S, Jonas K, et al. Practice patterns in retinopathy of prematurity treatment for disease milder than recommended by guidelines. *Am J ophthalmol* 2016;163:1–10.

22. Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis*. 2008;11(2):109–119.

23. Lukiw WJ, Ottlecz A, Lambrou G, Grueninger M, Finley J, Thompson HW, Bazan NG. Coordinate activation of HIF-1 and NF-kappaB DNA binding and COX-2 and VEGF expression in retinal cells by hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(10):4163–4170.

24. Budd S, Byfield G, Martiniuk D, Geisen P, Hartnett ME. Reduction in endothelial tip cell filopodia corresponds to reduced intravitreal but not intraretinal vascularization in a model of ROP. *Exp Eye Res*. 2009; 89(5):718–27.

25. Geisen P, Peterson LJ, Martiniuk D, Uppal A, Saito Y, Hartnett ME. Neutralizing antibody to VEGF reduces intravitreal neovascularization and does not interfere with vascularization of avascular retina in a rat model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis*. 2008;14(11):345–57.

26. Hartnett ME. Studies on the pathogenesis of avascular retina and neovascularization into the vitreous in peripheral severe retinopathy of prematurity (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2010;108:96–119.

27. Liu CH, Wang Z, Sun Y, Chen J. Animal models of ocular angiogenesis: from development to pathologies. *FASEB J* 2107;31:000–000.

28. McCollm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* [serial online] 2004;10:512–20.

29. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol*. 2017 ;62(3):257–276.

30. Hartnett ME, Capone A Jr. Advances in diagnosis, clinical care, research, and treatment in retinopathy of prematurity. *Eye Brain*. 2016;8:27–29.

31. Hartnett ME, Martiniuk D, Byfield G, Geisen P, Zeng G, Bautsch VL. Neutralizing VEGF decreases tortuosity and alters endothelial cell division orientation in arterioles and veins in a rat model of ROP: relevance to plus disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3107–14.

32. Wang H, Byfield G, Jiang Y, Smith GW, McCloskey M, Hartnett ME. VEGF-mediated STAT3 activation inhibits retinal vascularization by down-regulating erythropoietin expression. *Am J Pathol*. 2012; 180(3):1243–53.

33. Ueki Y, Wang J, Chollangi S, Ash JD. STAT3 activation in photoreceptors by leukemia inhibitory factor is associated with protection from light damage. *J Neurochem*. 2008; 105(3):784–96.

34. Yang Z, Wang H, Jiang Y, Hartnett ME. VEGFA activates erythropoietin

receptor and enhances VEGFR2- mediated pathological angiogenesis. *Am J Pathol* 2014;184(4):1230–9.

35. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3):CD004865.

36. Powell-Braxton L, Hollingshead P, Warburton C, et al. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes Dev*. 1993; 7(12B):2609–2617.

37. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev*. 2002;23(6):824–854.

38. Smith LE, Hard AL, Hellström A. The biology of retinopathy of Prematurity: How Knowledge of Pathogenesis Guides Treatment. *Clin Perinatol* 2013;40(2):201–214.

39. 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 USA*. 2001;98(10):5804–5808.

40. Stahl A, Chen J, Sapieha P, Seaward MR, Krah NM, Dennison RJ, et al. Postnatal weight gain modifies severity and functional outcome of oxygen-induced proliferative retinopathy. *Am J Pathol*. 2010; 177(6):2715–23.

41. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science*. 1997;276(5319):1706–1709.

42. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med*. 1999; 5 (12):1390–5.

43. Lofqvist C, Chen J, Connor KM, Smith AC, Aderman CM, Liu N, et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(25):10589–94.

44. Lofqvist C, Engström E, Sigurdsson J, Hard AL, Niklasson A. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics*. 2006; 117(6):1930–1938.

45. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A, Hellström-Westas L, Löfqvist C. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(4):1129– 35.

46. L.C. Shaw, M.B. Grant, Insulin like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins: their possible roles in both maintaining normal retinal vascular function and in promoting retinal pathology, *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2004;5:199–207.

47. Hirota K, Keino H, Inoue M, Ishida H and Hirakata A. Comparisons of microRNA expression profiles in vitreous humor between eyes with macular hole and eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 335–342.

48. Carbajo-Lozoya J, Lutz S, Feng Y, Kroll J, Hammes HP and Wieland T. Angiotensin II modulates VEGF-driven angiogenesis by opposing effects of type 1 and type 2 receptor stimulation in the microvascular endothelium. *Cell Signal* 2012; 24: 1261–1269.

49. Nadal JA, Scicli GM, Carhini LA and Scicli AG. Angiotensin II stimulates migration of retinal microvascular pericytes: involvement of TGF-beta and PDGF-BB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H739–748.

50. Chen XE, Ouyang LJ, Yin ZQ, Xia YY, Chen XR, et al. Effects of microRNA-29a on retinopathy of prematurity by targeting AGT in a mouse model. *Am J Transl Res* 2017;9(2):791–801.

51. Wilkinson-Berka JL, Agrotis A and Deliyanti D. The retinal renin-angiotensin system: roles of angiotensin II and aldosterone. *Peptides* 2012; 36: 142–150.

52. Ha YM, Nam JO and Kang YJ. Pitavastatin regulates Ang II induced proliferation and migration via IGFBP-5 in VSMC. *Korean J Physiol Pharmacol* 2015; 19: 499–506.

53. Zhao R, Qian L, Jiang L. miRNA-dependent cross-talk between VEGF and Ang-2 in hypoxia-induced microvascular dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(3):428–435.

54. Yuan LH, Chen XL, Di Y, Liu ML. CCR7/p-ERK1/2/VEGF signaling promotes retinal neovascularization in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2017;10(6):862–869.

55. Chen JF, Eltzschig HK, Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets—what are the challenges? *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12(4):265–286.

56. Chen JF, Zhang S, Zhou R, Lin Z, Cai X, et al. Adenosine receptors and caffeine in retinopathy of prematurity. *Mol Aspects Med* 2017;55:118–125.

57. Luty GA, McLeod DS. Retinal vascular development and oxygen-indu-

ced retinopathy: a role for adenosine. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22(1):95–111.

58. Liu XL, Zhou R, Pan QQ, Jia XL, Gao WN, Wu J, Lin J, Chen JF. Genetic inactivation of the adenosine A2A receptor attenuates pathologic but not developmental angiogenesis in the mouse retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(12):6625–6632

59. Afzal A, Shaw LC, Caballero S, Spoerri PE, Lewin AS, Zeng D, Belardinelli L, Grant MB. Reduction in preretinal neovascularization by ribozymes that cleave the A2B adenosine receptor mRNA. *Circ Res.* 2003; 93(6):500–506.

60. Ali YF, El-Morshedy S, Imam AA, Ismai N, Elsayed RM, et al. The role of serum apelin in retinopathy of prematurity. *Clinical Ophthalmology* 2017;11:387–392.

61. Geiger K, Muendlein A, Stark N, et al. Hypoxia induces apelin expression in human adipocytes. *Horm Metab Res.* 2011;43:380–385.

62. Zhang Y, Jiang YR, Lu Q, Yin H, Tao Y. Apelin in periretinal brovascular membranes of patients with retinopathy of prematurity and the changes after intravitreal bevacizumab. *Retina.* 2013;33:613–620.

63. Joyal JS, Sitaras N, Binet F, Rivera JC, Stahl A, Zaniolo K, et al. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A. *Blood.* 2011; 117:6024–35 28.

64. Rivera JC, Sitaras N, Noueihed B, Hamel D, Madaan A, Zhou T, et al. Microglia and interleukin-1β in ischemic retinopathy elicit microvascular degeneration through neuronal semaphorin-3A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:1881–91

65. Rivera JC, Madaan A, Zhou T, Chemtob S. Review of the mechanism and therapeutic avenues for retinal and choroidal vascular dysfunctions in retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2106;105(12):1421–1433.

66. Tian XF, Xia XB, Xiong SQ, Jiang J, Liu D, Liu JL. Netrin-1 overexpression in oxygen-induced retinopathy correlates with breakdown of the blood-retina barrier and retinal neovascularization. *Ophthalmologica* 2011; 226:37–44.

67. Binet F, Mawambo G, Sitaras N, Tetreault N, Lapalme E, Favret S, et al. Neuronal ER stress impedes myeloid-cell-induced vascular regeneration through IRE1α degradation of netrin-1. *Cell Metab* 2013; 17:353–71.

68. Ye X, Wang Y, Cahill H, Yu M, Badea TC, Smallwood PM, et al. Norrin, frizzled-4, and Lrp5 signaling in endothelial cells controls a genetic program for retinal vascularization. *Cell* 2009; 139:285–98

69. Shastri BS. Genetic susceptibility to advanced retinopathy of prematurity (ROP). *J Biomed Sci* 2010; 17:69

70. Ohlmann A, Seitz R, Braunger B, Seitz D, Bosl MR, Tamm ER. Norrin promotes vascular regrowth after oxygen-induced retinal vessel loss and suppresses retinopathy in mice. *J Neurosci* 2010; 30:183–93

71. Zeilbeck LF, Muller BB, Leopold SA, Senturk B, Langmann T, Tamm ER, et al. Norrin mediates angiogenic properties via the induction of insulin-like growth factor-1. *Exp Eye Res* 2015; 145:317–26

72. Seitz R, Hackl S, Seibuchner T, Tamm ER, Ohlmann A. Norrin mediates neuroprotective effects on retinal ganglion cells via activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway and the induction of neuroprotective growth factors in Muller cells. *J Neurosci* 2010; 30:5998–6010

73. Gu X, El-Remessy AB, Brooks SE, Al-Shabraway M, Tsai NT, Caldwell RB. Hyperoxia induces retinal vascular endothelial cell apoptosis through formation of peroxynitrite. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 285:C546–5

74. Wang H, Zhang SX, Hartnett ME. Signaling pathways triggered by oxidative stress that mediate features of severe retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:80–5.

75. Wang H, Yang Z, Jiang Y, Hartnett ME. Endothelial NADPH oxidase 4 mediates vascular endothelial growth factor receptor 2-induced intravitreal neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis.* 2014;20: 231–41.

76. Beauchamp MH, Martinez-Bermudez AK, Gobeil F, Jr., Marrache AM, Hou X, Speranza G, et al. Role of thromboxane in retinal microvascular degeneration in oxygen-induced retinopathy. *J Appl Physiol* (1985) 2001; 90:2279–88.

77. Brault S, Gobeil F, Jr., Fortier A, Honore JC, Joyal JS, Sapieha PS, et al. Lysophosphatidic acid induces endothelial cell death by modulating the redox environment. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292:R1174–83.

78. Anderson MF, Ramasamy B, Lythgoe DT, Clark D. Choroidal thickness in regressed retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2014; 28:1461–8.

79. Wu WC, Shih CP, Wang NK, Lien R, Chen YP, Chao AN, et al. Choroidal thickness in patients with a history of retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131:1451–8.

80. Moreno TA, O'Connell RV, Chiu SJ, Farsiu S, Cabrera MT, Maldonado RS, et al. Choroid development and feasibility of choroidal imaging in the preterm and term infants utilizing SD-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:4140–7.

81. Shao Z, Dorfman AL, Seshadri S, Djavari M, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, et al. Choroidal involution is a key component of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:6238–48.

82. Ozcan PY, Dogan F, Sonmez K, Con R, Dokumacı DS, Seyhanlı ES. Assessment of orbital blood flow velocities in retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol.* 2017;37(4):795–799.

83. Zhou TE, Rivera JC, Bhosle VK, Lahaie I, Shao Z, Tahiri H, et al. Choroidal involution is associated with a progressive degeneration of the outer retinal function in a model of retinopathy of prematurity: Early role for Interleukin-1β. *Am J Pathol.* 2016;186(12):3100–3116.



Op. Dr. Pehmen Yasin ÖZCAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2008 yılında mezun oldu. 2009 yılında Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde asistan doktor olarak göreve başlamış ve 2013 yılında uzmanlık eğitimini tamamlamıştır. 2013 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenimahalle Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde 1 yıl süreyle görev yapmıştır. 2015 yılında Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde devlet hizmet yükümlülüğünü tamamladıktan sonra 2016 yılından itibaren Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapmaya başlamış olup 2017 yılında Fellowship of European Board of Ophthalmology (FEBO) ünvanı almaya hak kazanmıştır.