

DERLEME REVIEW

Prematüre Retinopatisinde Genetik ve Risk Faktörleri

Genetic and Risk Factors in Retinopathy of Prematurity

Erbil SEVEN *, Serek TEKİN*, Muhammed BATUR*

* Yardımcı Doçent Doktor, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

Geliş Tarihi/Received: 22.09.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Erbil SEVEN / Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zeve Kampüsü, 65080 Tuşba / Van Tel./Phone: +90 432 215 0473 Faks/Fax: +90 432 216 8352 E-posta/E-mail: erbilseven@gmail.com

ORCID No: 0000-0001-5629-291X

ÖZ

Prematüre retinopatisi (ROP), gestasyonel yaşı ve doğum ağırlığı düşük yenidoğanları etkileyen, çocuklar arasında yaşam boyu görme bozukluğunun önde gelen nedenlerindendir. ROP, prematüre yenidoğanlarda normal retina damarlanmasının bozulmasıyla ortaya çıkan kompleks bir hastalık olup, etyopatogenezinde çeşitli risk faktörleri ve genetik varyantlar tanımlanmıştır. Bu derlemede, ROP patogenezinde rol oynadığı bildirilmiş çevresel ve genetik risk faktörleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Genetik, prematüre retinopatisi, risk faktörleri.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is the leading cause of life-long visual impairment in children, affecting newborns with low gestational age and birth weight. ROP is a complex disease caused by impaired normal retinal vascularization in premature newborns, and various risk factors and genetic variants have been described in etiopathogenesis. In this review, environmental and genetic risk factors reported to play a role in the pathogenesis of ROP are summarized.

Keywords: Genetic, retinopathy of prematurity, risk factors.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (retinopathy of prematurity, ROP), gestasyonel yaşı ve doğum ağırlığı düşük yenidoğanları etkileyen, çocuklar arasında yaşam boyu görme bozukluğunun önde gelen nedenlerindendir.^[1] ROP, prematüre yenidoğanlarda normal retina damarlanmasının bozulmasıyla ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır.^[2] ROP insidansı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır, 1251 gramdan daha düşük ağırlıklı doğmuş yenidoğanların üçte ikisini etkiler.^[3]

Hipoksi çoğu retinal hastalıkta anormal neovaskülarizasyon için temel faktördür. Çok sayıda anjiyojenik faktör tanımlanmakla birlikte, esas olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üzerine yoğunlaşmıştır. VEGF, doğum sonrasında gelişmekte olan kapillerlerin hemen önündeki retina dokusundan salınır.^[4] Yüksek oksijen düzeyleri VEGF ekspresyonunu azaltır ve rölatif hipoksi, üç kat daha fazla VEGF salınımının uyarılmasına ve anormal anjiyogeneze neden olur. İnsanlarda, VEGF'in retinal ve koroidal vasküler endotel, lökositler ve retina pigment epitelinden eksprese edildiği gösterilmiştir.^[5] In utero, fizyolojik VEGF ekspresyonu damar gelişimi ve regresyonunun kontrol edilmesine yardımcı olur. Ancak doğum sonrası oksijen yoğunluğundaki değişiklikler, VEGF salınımında anormalliklere neden olur. Kontrolsüz VEGF salınımı da, beklenmedik vazooobliterasyon ve aşırı vazoproliferasyona neden

olur. Bu durum, ROP gelişimine zemin hazırlar.

ROP multifaktöriyel bir hastalık olup, gelişimi için bağımsız risk faktörleri; prematürite, düşük doğum ağırlığı ve uzamış oksijen tedavisidir.^[6] Bu makalede ROP gelişimine neden olduğu ileri sürülmüş risk faktörleri ve genetik faktörler ele alınmıştır.

RİSK FAKTÖRLERİ

Yapılan çalışmaların büyük kısmında gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı ve oksijen tedavisi ROP gelişiminde temel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. (Tablo-1)

Gestasyonel Yaş

Gestasyonel yaş azaldıkça ROP insidansı artar.^[3] Birçok çalışmada düşük gestasyonel yaş, ROP için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.^[7-9] İkiz prematüre yenidoğanlar üzerinde yapılan bir çalışma; gestasyonel yaşı, doğum ağırlığına göre ROP gelişimi üzerine daha önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^[10]

Düşük Doğum Ağırlığı

Yapılan çalışmalar; yaşına göre doğum ağırlığı düşük (small for gestational age, SGA) yenidoğanlarda, yaşına uygun doğum ağırlığı (appropriate for gestational age, AGA) olan yenidoğanlara göre daha yüksek oranda ROP gelişimi olduğunu göstermiştir.^[11-13] Ayrıca, birçok çalışmada düşük doğum ağırlığının ROP gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur.^[7,9]

Tablo 1. Prematüre Retinopatisinde Temel Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Yazar adı	Yer	Yıl	Dahil edilme kriterleri	GY	DA	Oksijen tedavisi
Owen ve ark.	ABD	2017	GY<30 hafta, DA<1250 gram	OR (95% CI): 0,40 (0,34–0,47) p<0,001	OR (95% CI): 1,00 (1,00–1,00 p=0,001	OR (95% CI): 1,01 (1,01–1,02 p<0,001
Gebeşçe ve ark.	Türkiye	2016	GY<36 hafta	22,192 (9,817–50,166) p= 0,001	25,736 (11,244–58,905) p=0,001	8,464 (1,975–36,282) p=0,002
Wang ve ark.	Çin	2015	DA≤ 1500 gram	-0,275 (0,598-0,964) p= 0,024	-0,004 (0,994-0,998) p <0,001	VY
Senthil ve ark.	Malezya	2015	GY<1500 gram, ya da DA<32 hafta, ya da anstabil durumu olan yüksek riskli YD	0,732 (0,605- 0,886) p <0,05	0,996 (0,994- 0,997) p<0,001	VY
Chen ve ark.	Çin	2015	GY ≤34 hafta ve/veya DA≤2000 gram	0,70 (0,60-0,81) p <0,001	0,997 (0,996-0,998) p<0,001	1,01 (0,98-1,04) p= 0,567
Lundgren ve ark.	İsveç	2014	GY<32 hafta	0,18 (0,08 to 0,42) p<0,001	0,54 (0,40-0,74) p<0,001	VY

OR: Odds oranı (Odds ratio), CI: Güven aralığı (Confidence interval), GY: Gestasyonel yaş, DA: Doğum ağırlığı, VY: veri yok, YD: Yenidoğan

Oksijen Tedavisi

Prematüre yenidoğanlarda ek oksijen tedavisi ve uygulama süresi, ROP gelişimiyle ilişkilidir.^[14-16] Oksijen kısıtlamasının ROP gelişimini azalttığı gösterilmiştir.^[17] Erken postnatal dönemde ölümü engellemek için verilen yüksek oksijen desteği ile ROP'un ilk fazında damar kaybını engellemek için verilen daha düşük oksijen desteği arasındaki denge çok önemlidir ancak ne oranda verilmesi gerektiği halen belirsizliğini korumaktadır. Yaşamın ilk birkaç haftasında oksijen konsantrasyonlarındaki dalgalanmalar ROP riski ile ilişkilidir.^[18-20] Son dönemde yapılan çalışmalar, uygun konsantrasyonda oksijen tedavisinin monitörizasyonla kontrollü bir şekilde verildiğinde, mortaliteyi arttırmaksızın ROP gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.^[21-24]

Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon uygulanan prematüre yenidoğanlarda, ROP daha sık görülmektedir.^[6,15,25-27] Wang ve ark. 303 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada, ROP için risk faktörleri değerlendirilmiş, mekanik ventilasyon süresi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (p=0,017).^[9]

Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

Sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure, CPAP) uygulanan ve uygulama süresi uzun olan prematüre yenidoğanlarda daha yüksek oranda ROP görülmektedir.^[16,26,28,29] Arima ve ark. 418 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada; uzun süreli CPAP uygulamasının, yüksek oranda tedavi gerektiren ROP ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır.^[28]

Bronkopulmoner Displazi, Hyalin Membran Hastalığı

Bronkopulmoner displazi (BPD) ve hyalin membran hastalığının, ROP ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[30-34] Port ve ark. çalışmasında 1354 preterm yenidoğan değerlendirilmiş; BPD, ROP için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.^[35]

Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavisi

Respiratuvar distres sendromu (RDS) olan ve sürfaktan tedavisi alan yenidoğanlarda daha fazla sayıda ROP görülmektedir.^[6,15,16,25,30,32,36,37] Küçükcilioğlu ve ark. 119 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada; RDS, ROP gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (p=0,003).^[38]

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -1 Düzeyi

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), fiziksel büyümeyi düzenleyen ve doğum ağırlığını etkilediği bilinen bir somatik büyüme faktörüdür. Retinanın normal damarsal gelişimi için gereklidir ve VEGF ile sinerjistik olarak çalışır.^[39] IGF-1, gebelik boyunca fetüsün gelişimini hızlandıran bir polipeptiddir, ancak özellikle üçüncü trimesterde, IGF-1 düzeyleri hem anne serumunda hem de fetusta artmaktadır. Serum IGF-1 seviyeleri, çocukluk döneminde kilo alımı ile korelasyon göstermektedir.^[40] Prematüre bebeklerde, anne fetal etkileşiminin ani bir şekilde ortadan kalkması, preterm doğumdan sonra serum IGF-1'in dramatik olarak azalmasına katkıda bulunur. Fetüs / preterm bebeğin karaciğerindeki IGF-1 sentezi, besin desteğine ve matürasyon durumuna bağlıdır. IGF-1, endotel hücre sağkalımı ve proliferasyonu için kritik olan Akt (Protein kinaz B) ve MAP kinaz yolağını uyaran maksimum VEGF sinyali için gereklidir.^[41,42] Bu, ROP'lu prematüre bebeklerde görülen zayıf vasküler büyümeyi açıklamakta ve vasküler büyüme için minimal IGF-1 seviyesinin gerekli olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, aç bırakılan ROP'lu yavru farelerde erken IGF-1 tedavisinden sonra büyümenin arttığı ve ROP'un azaldığı gösterilmiştir.^[43] Serum IGF-1 düzeyinin düşük olması, ciddi ROP gelişimi için risk faktörüdür.^[33,40,44,45]

Işığın Etkisi

Yapılan birçok çalışma, ışığın ROP gelişimi üzerine etkisinin olmadığını, ışık miktarının azaltılmasının ROP gelişimini etkilemeyeceğini göstermiştir.^[46-48]

Sepsis

Sepsis, ROP gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.^[15,30,33,49,50] Kavurt ve ark. yaptığı bir çalışmada sepsis ROP gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.^[13] Ortega-Molina ve ark. 257 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada, sepsis ROP gelişimi için en yüksek çevresel risk faktörleri arasında bulunmuştur (p=0,0014).^[50]

İntraventriküler Kanama

İntraventriküler kanama (İVH), ROP gelişimi için bir risk faktörüdür.^[32,51-53] Yang ve ark. çalışmasında 513 preterm yenidoğan değerlendirilmiş, çok değişkenli regresyon analiz sonucuna göre İVH, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile birlikte ROP için anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur.^[30]

Patent Duktus Arteriyozus

Patent duktus arteriyozus bulunan prematüre yenidoğanlarda, ROP daha sık görülmektedir.^[30,49,51-54] Hwang ve ark. 2009 preterm yenidoğanı değerlendirdiği çalışmada, PDA'nın ileri evre ROP gelişimi için anlamlı risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır.^[54]

Total Parenteral Beslenme

Total parenteral beslenme ve süresi ROP gelişimi ile ilişkilidir.^[55,56] Ali ve ark. çalışmasında toplam 108 yenidoğan değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda; TPN, ciddi tedavi edilebilir ROP için risk faktörü olarak bulunmuştur.^[55]

Kilo alımında yetersizlik

Özellikle doğum sonrası erken dönemde kilo alımında yetersizlik, ciddi ROP gelişimiyle ilişkilidir.^[9,57] Stoltz ve ark., gestasyonel yaşı 27 haftadan küçük 498 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada, yaşamın ilk 4 haftasında yetersiz enerji alımının ciddi ROP gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu bulmuşlardır.^[58]

Kan Transfüzyonu

Kan transfüzyonu, prematüre yenidoğanlarda ROP gelişimiyle ilişkilidir.^[27,30,38,59] Stutchfield ve ark. son dönemde yaptığı bir çalışmada; fetal hemoglobin (HbF) düzeyinin kan transfüzyonu ile belirgin olarak azaldığı, ROP'lu yenidoğanlarda daha düşük HbF düzeyleri olduğu ve yüksek HbF düzeylerinin ROP'a karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir.^[60]

Hiperglisemi

Hiperglisemi ile ROP arasında anlamlı ilişki olduğuna dair yayınlar olsa da,^[52,61] aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^[62,63] Sunny ve ark. yaptığı bir meta-analiz çalışması, hipergliseminin ROP gelişimi için kesin bir risk faktörü olmadığını ortaya koymuştur.

Apgar Skoru

Doğum sonrası 1. ve 5. dakikada ölçülen Apgar skorunun düşük olması, ROP gelişimi ve progresyonu için önemli bir risk faktörüdür.^[30,56,62,64] Marinov ve ark. 132 preterm yenidoğanda yaptıkları çalışmada, 5. Dakikadaki Apgar skorunun 6 veya daha düşük olmasının tedavi gerektiren ROP'a progresyon için anlamlı ve bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.^[64]

Steroid Kullanımı

Doğum sonrası steroid tedavisi uygulanan prematüre yenidoğanlarda daha yüksek oranda ROP gelişmektedir.^[31,37,65] Movsas ve ark. çalışmasında doğum ağırlığı<500 gram olan ve 1472 preterm yenidoğan karşılaştırılmış. Postnatal steroid tedavisi alan ve almayan yenidoğanlar iki gruba ayrılmış. Steroid alan grupta, ROP gelişimi ve ileri evre ROP gelişimi insidansı steroid almayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$).^[65]

Diğer Risk Faktörleri

ROP ile ilişkili literatürde tanımlanan diğer risk faktörleri; çoğul gebelik,^[25,32] maternal preeklampsi,^[7] koryoamniyonit,^[66] postnatal hipotansiyon,^[32] inotrop kullanımı,^[59,67] maternal diyabet,^[68] maternal preeklampsi,^[15,69] maternal demir eksikliği anemisi,^[70] maternal ek oksijen uygulaması,^[69] hipoglisemi,^[32] anne yaşının genç olması,^[6] nekrozitan enterokolit varlığı,^[6] apne,^[34,71] konjenital pnömoni,^[34] kronik akciğer hastalığı,^[16] şok,^[34] herhangi bir cerrahi prosedür,^[16] gebelikte enfeksiyon,^[36] yüksek prolaktin ve vazoinhibin düzeyi,^[72] düşük serum apelin düzeyidir.^[73]

GENETİK

ROP ile ilişkili çok sayıda risk faktörü bildirilmiş olsa da, birkaç dolaylı kanıt ROP patogenezinde genetik componentin rolü olduğunu ortaya koymuştur.^[74,75] Genetik polimorfizm, normal retina damarlanmasını kontrol eden genlerde değişikliğe sebep olarak ROP patogenezinde rol oynayabilir.

Bizarro ve ark. tek ve çift yumurta ikizleri üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada, 63'ü tek yumurta 137'si çift yumurta ikiz çifti; gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet, respiratuvar distres sendromu, ROP, BPD, ventilasyon süresi, ek oksijen kullanımı ve yoğun bakımda kalma sürelerine göre karşılaştırılmıştır. Tek ve çift yumurta ikizleri arasında risk faktörleriyle ilgili anlamlı fark bulunmamıştır. Karışık etki lojistik regresyon analizi yapılan bu çalışmada; bu analiz ile ROP için genetik dışı anlamlı faktörler (gestasyonel yaş ve ek oksijen kullanım süresi) tanımlandıktan sonra, ROP için genetik yakınlığı belirlemek amacıyla latent değişken probit modeli kullanılmıştır. Bu modele göre, genetik faktörlerin yalnız başına ROP gelişiminin %70,1'inden ($p=0,026$) sorumlu olduğu bulunmuştur.^[76] Ortega-Molina ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada, 38 tek yumurta, 66 çift yumurta ikizi ve 153 tek doğum çalışmaya alınmış, risk faktörlerine göre karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucu ROP gelişimine etkisi genetik faktörlerin %72,8, çevresel faktörlerin %23,1, diğer faktörlerin ise %4,1 olarak bulunmuştur.^[50] Fitcroft ve ark. tek ve çift yumurta ikizleri üzerinde yaptığı başka bir çalışmada, tek yumurta ikizlerinde ROP ciddiyeti ve insidansı çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek oranda uyumlu bulunmuştur.^[77] Bu da genetik dağılımın ROP etyolojisinde önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Cinsiyetin Etkisi

Çoğu çalışma, erken CRYO-ROP^[78-80] ve geç ETROP^[81] verileriyle uyumlu olarak, cinsiyet ile ROP gelişimi arasında ilişki bulunamamışlardır.^[82-84] Bununla birlikte, bazı araştırmacılar, erkek bebeklerde hastalığın şiddeti veya prevalansının arttığını bildirmiştir.^[61,85-87] Bu bulguların kesin bir açıklaması olmamakla birlikte, hastalıklara karşı erkek ve kız cinsiyet arasında farklı hassasiyetin bulunması sorumlu olabilir. Sonuç olarak, toplum tabanlı çalışmaların büyük kısmı cinsiyetin ROP insidansına belirgin bir etkisi olmadığını ancak erkek cinsiyetin hastalığın şiddetinin artmasıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

İrk ve Etnisitenin Rolü

Yapılan birçok çalışma siyah ırka sahip prematüre yenidoğanlarda ciddi ROP gelişme riskinin beyaz ırka göre daha düşük olduğunu göstermiştir.^[78,85,87,88] CRYO-ROP çalışmasından gelen verilerin değerlendirildiği derlemede Saunders ve ark., siyah bebeklerde ROP riskinde gözlenen azalmaya ilişkin sonuçlar ortaya koymuştur.^[88] Retinanın vasküler matürasyonda ırka bağlı farklılıklar dışlandığında retinal vaskülarizasyon oranı, tüm etnik gruplar için benzer bulunmuş. Siyah yenidoğanların 26'sında hiç ROP gelişmemiş. Ayrıca, etnisitenin etkisi gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, genel sağlık ve sosyoekonomik durumdan bağımsız olduğu görülmüştür. Literatürde asyalı yenidoğanların, ROP gelişimi için beyazlara göre daha yüksek riskli olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır.^[89,90] Reddy ve ark., siyah annelerin bebeklerinde 32. ve 33. gestasyon haftasında daha düşük IGF-1 düzeyi olduğunu tespit etmişlerdir.^[44]

Yukarıda belirtilen çalışmalar dikkate alındığında, muhteme-

len etnik kökenin ROP'a yatkınlık üzerine etkisi vardır. Etnik gruplar arasında ROP'a duyarlılık farkının makul bir dayanağı oküler pigmentasyon olabilir. Ancak, insanlarda etnik köken ve oküler pigmentasyon arasındaki ilişki net olarak kurulamamıştır. Etnisite ile ilgili durum, basit genetik etkilerin yanında farklı kültürel ve ekonomik yaklaşımlar ile yenidoğan yoğun bakım koşulları da eklenince daha karmaşık hale gelmektedir.

Norrie Hastalığı

Norrie hastalığı, retina dekolmanı ile birlikte görülen bilateral retina displazisi ile karakterize, konjenital körlüğe neden olan, X'e bağlı resesif bir hastalıktır.^[91] Norrie hastalığında sorumlu gen NDP genidir. Hastalığın ileri evre ROP ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[92-94]

Ailevi Eksüdatif Vitreoretinopati

Ailevi Eksüdatif Vitreoretinopati (Familial exudative vitreoretinopathy, FEVR), wingless/int1 (Wnt) sinyal yolağındaki genlerde varyasyon sonucu ortaya çıkan term yenidoğanlarda görülmesi dışında klinik olarak ROP ile benzer bir hastalıktır.^[95] Kondo ve ark. yaptığı bir çalışmada, FEVR hastalığına neden olan FZD4 ve LRP5 gen mutasyonlarının ileri evre ROP gelişiminde rol oynayabileceğini göstermişlerdir.^[96] Hiraoka ve ark. Wnt sinyal yolağındaki rol oynayan genlerdeki mutasyonları ileri evre ROP ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.^[97]

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Gen

Polimorfizmi

VEGF, retina damarlanmasında yer alan büyüme faktörlerinin bir alt grubudur. ROP patogeneğinde VEGF'in aktif rolü iyi anlaşılmış, klinik çalışmalarla da desteklenmiştir,^[98,99] ve ROP'un neovasküler fazı boyunca intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının faydaları gösterilmiştir.^[100] VEGF; ROP gelişiminde hiperoksik faz 1'de baskılanırken, hipoksik faz 2'de yüksek VEGF düzeyleri normal damar gelişiminin bozulmasına yol açar. VEGF üretimi, HIF-1α ve HIF-2α gibi hipoksi ile uyarılan transkripsiyon faktörleri tarafından uyarılır ancak hem oksijen tedavisi hem de RDS gibi sistemik hastalıklar VEGF üretimini tetikler.^[101] VEGF gen polimorfizminin ROP gelişimiyle ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.^[102-107] Birçok çalışma, protein ekspresyonundaki değişikliklerle ilişkili olan VEGF genindeki tek nükleotid polimorfizmini göstermiştir. Bu değişiklikler, eşik hastalığa progresyon riskini göstermektedir. Bu çalışmalardan birinde, 91 eşik ROP'lu yenidoğan, 97 ROP'u olmayan yenidoğanla karşılaştırılmış, VEGF geninin 5'-çevrilmemiş bölgesindeki VEGF-634G allel taşıyıcılığının eşik ROP için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^[107] Bu G alleli için homozigotların, diğer genotiplere göre eşik ROP'a ilerleme olasılığı iki kat daha yüksektir. Vannay ve ark. çalışmasında ise, VEGF 2634 C allelinin eşik ROP'lu yenidoğanlarda eşik ROP bulunmayan yenidoğanlara göre anlamlı olarak daha yaygın bulunduğu gösterilmiştir.^[106] Çalışmada; C alleli ciddi ROP için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş, heterozigotların iki kat, homozigotların ise üç kattan fazla risk taşıdığı tanımlanmıştır. Bazı araştırmacılar, VEGF 2634 G/C polimorfizminin 5' komşu bölgedeki diğer polimorfizmlerle farklı şekilde ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.^[107,108] VEGF 2634 C alleli için homozigot olan yenidoğanlarda, artmış eşik ROP riski için ilişkili diğer bir polimorfizm VEGF -1498 T/C olarak tanımlanmıştır.^[106] Shukla ve ark. yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, VEGF 460 T/C, VEGF-936 C/T gen polimorfizmi ve ROP riski arasındaki bağlantı değerlendirilmiş ve direkt bir ilişki

bulunamamış^[102] ancak, VEGF 460 T/C ve VEGF-936 C/T gen polimorfizminin ROP'a genetik yatkınlığa katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır. Ali ve ark. 102 prematüre yenidoğan üzerinde yaptığı bir çalışmada, VEGF 634 C/G genotipinin ROP gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.^[103] Kaya ve ark. 123 preterm yenidoğanda yaptığı çalışmada VEGF-634C, VEGF460C, VEGFR-2 gen polimorfizmi ve ROP progresyon/regresyonu arasında ilişki bulunamamış.^[109] Fujio-ka ve ark. evre 4a ROP'u olan tek yumurta ikizlerinde genetik analiz yapmış, VEGF 936C>T gen polimorfizmi bulmuşlardır.^[104] Toplam 8 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışması, ilerlemiş ROP'un VEGF-460T/C gen polimorfizmiyle ilişkili olduğu ancak VEGF-634G/C, VEGF-2578C/A ve VEGF-936C/T ile ilişkili olmadığını göstermiştir.^[105] Kusuda ve ark. yaptığı çalışmada ROP'lu ve ROP'suz yenidoğanlar arasında VEGF gen polimorfizmi sıklığında fark bulunmamıştır.^[110] Yapılan başka bir çalışmada, tedavi gerektiren ROP'lu yenidoğanlarda VEGF-460 T polimorfik allel taşıyıcılığı ROP bulunmayan yenidoğanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.^[111] Banyasz ve ark. çalışmasında, ROP'u olan ve olmayan toplam 200 preterm yenidoğan karşılaştırılmış ve VEGF-2578 and Ang2-35 taşıyıcılığının ROP ile ilişkili olmadığı, VEGF-2578 allel prevalansının ciddi ROP'lu (evre 4-5) preterm erkek yenidoğanlarda ROP'suz ya da hafif ve orta seviye ROP'lu (evre 1-3) preterm erkek yenidoğanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur.^[112] VEGF'nin patogeneğinde rol aldığı bilinen diğer bazı hastalıklarda da (diyabetik maküler ödem ve neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu gelişimi), VEGF polimorfizmi olduğu gösterilmiştir.^[108,113]

Şimdiki bilgilerimize göre, VEGF gen polimorfizminin ROP riskine katkısı tam anlamıyla açıklanamamakla birlikte, muhtemelen bu polimorfizmlerin kombine etkisi farklı duyarlılıklara sahip farklı etnik gruplarda çeşitlilik gösterebilir.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Gen

Polimorfizmi

Çeşitli genetik faktörlerin IGF-1 ekspresyonunu etkileyebileceği ileri sürülmüş,^[114] özellikle de IGF/IGF-1 reseptör sisteminde ait çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır.^[115] Ancak, literatürde ROP ile IGF/IGF-1 reseptör gen polimorfizmi arasında ilişki olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur.^[116,117]

β-Adrenoreseptör Gen Polimorfizmi

Hayvan deneyi çalışmalarında, β-Adrenoreseptörlerin uyarılmasının ROP gelişiminde ve progresyonunda rol oynayabileceği, β-Adrenoreseptör blokajının ise hastalığın progresyonunu durdurabileceği gösterilmiştir.^[45,118,119]

Nitrik Oksit Sentaz Gen Polimorfizmi

Literatürde, nitrik oksit sentaz gen polimorfizminin ROP gelişimiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^[120-122] Yu ve ark., NOS3 gen polimorfizmleri ile oksijen tedavisi süresi arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır.^[120] Çalışmada, NOS3-786C allelinin ROP için koruyucu etkisinin olabileceği ve NOS-786CC ve NOS3-894GT genotipinin oksijen tedavisi süresi (17 günden az) ile olan ilişkisi ve her ikisi ROP için koruyucu faktörler olduğu ileri sürülmüştür.

Faktör V Leiden Gen Mutasyonu

Aydın ve ark. yaptığı çalışmada, Faktör V Leiden gen mutasyonu ROP hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.^[123] Ancak, başka bir çalışmada Faktör V Leiden

mutasyonu ROP için majör risk faktörü olarak bulunmamıştır.^[124]

Diğer Genetik Faktörler

HLF ve eritropoetin gen polimorfizmi,^[125] beyin derive nörotrofik faktör (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) gen polimorfizmi,^[95] $\alpha 2\beta 1$ integrin gen polimorfizminin^[126] ROP gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

SONUÇ

ROP, multifaktöriyel bir hastalık olup gelişiminde en önemli risk faktörleri; düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı ve oksijen tedavisidir (yüksek konsantrasyon ve uzun süre).^[6] Gelişen teknoloji ve yoğun bakım şartlarının iyileştirilmesi ile daha düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşa sahip prematüre yenidoğanlar yaşatılabilmektedir. Ancak bu da beraberinde prematüriteye bağlı sorunları ortaya çıkarmaktadır. ROP bu sorunlardan bir tanesidir. Yukarıda anlatılan risk faktörlerinden önlenabilir olanların belirlenerek, yenidoğan ve göz hastalıkları uzmanlarının koordineli çalışması ile ROP gelişimi ve bağlı komplikasyonlar azaltılabilir.

Hastalığın genetik yönüyle ilgili bir çok araştırma yapılmış, çok sayıda gen polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlardan; VEGF gen polimorfizmi, NDP, FZD4, LRP5, gen polimorfizmleri ile erkek cinsiyet ve beyaz ırkın hastalıkla ilişkili genetik faktörlerin başında geldiği söylenebilir. Ancak bu genlerin alt gruplarının ve hastalığa nasıl etki ettiğine dair yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Genetik çalışmalar ışığında hastalığın kalıtsal yönlerinin ortaya çıkarılması, tedavi açısından yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kashani AH, Drenser KA, Capone A J. Retinopathy of Prematurity. In: Yanoff M, Duker J, editors. Ophthalmology. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014: 535-40.
2. Schubert HD, Atebara NH, Kaiser RS, et al. Retinopathy of Prematurity. In: Cantor LB, Rapuano JC, GA C, editors. American Academy of Ophthalmology (AAO) Basic and clinical science course (BCSC) Section 12: Retina and Vitreous. San Francisco (CA) 2014:157-70.
3. Palmer E. Retinopathy of Prematurity. In: Roy F, Fraunfelder F, editors. Roy and Fraunfelder's Current Ocular Therapy. 6th ed. London: Saunders; 2008:639-40.
4. 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(10):1219-28.
5. Luttly GA, McLeod DS, Merges C, Diggs A, Plouet J. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. Arch Ophthalmol. 1996;114(8):971-7.
6. Zenaïda Soriano R, Sharef Waadallah A-M, Flordeliz B, Cheryl M, Anuradha G, Sanaa A-Z, et al. Retinopathy of prematurity: Revisiting incidence and risk factors from Oman compared to other countries. Oman Journal of Ophthalmology. 2017(1):26.
7. Chen Y, Xun D, Wang YC, Wang B, Geng SH, Chen H, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in two neonatal intensive care units in North and South China. Chin Med J (Engl). 2015;128(7):914-8.
8. Lundgren P, Wilde A, Lofqvist C, Smith LE, Hard AL, Hellstrom A. Weight at first detection of retinopathy of prematurity predicts disease severity. Br J Ophthalmol. 2014;98(11):1565-9.
9. Wang ZH, Gao PF, Bai H, Li YY. Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity. Int J Ophthalmol. 2015;8(6):1207-10.
10. Woo SJ, Park KH, Ahn J, Oh KJ, Lee SY, Jeong EH, et al. A co-twin study of the relative effect of birth weight and gestational age on retinopathy of prematurity. Eye (Lond). 2011;25(11):1478-83.

11. Pierce LM, Raab EL, Holzman IR, Ginsburg RN, Brodie SE, Stroustrup A. Importance of birth weight as a risk factor for severe retinopathy of prematurity when gestational age is 30 or more weeks. Am J Ophthalmol. 2014;157(6):1227-30.
12. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Hansen Pupp I, Holmstrom G, Ley D, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. PLoS One. 2014;9(10):1-8.
13. Kavurt S, Ozcan B, Aydemir O, Bas AY, Demirel N. Risk of retinopathy of prematurity in small for gestational age premature infants. Indian Pediatr. 2014;51(10):804-6.
14. Sears NC, Sears JE. Oxygen and retinopathy of prematurity. Int Ophthalmol Clin. 2011;51(1):17-31.
15. Gebesce A, Uslu H, Keles E, Yldrm A, Gürlü B, Yazgan H, et al. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. Turkish Journal of Medical Sciences. 2016;46(2):315-20.
16. Owen LA, Morrison MA, Hoffman RO, Yoder BA, DeAngelis MM. Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. PLoS One. 2017;12(2):1-14.
17. Owen LA, Hartnett ME. Current concepts of oxygen management in retinopathy of prematurity. J Ophthalmic Vis Res. 2014;9(1):94-100.
18. Penn JS, Tolman BL, Lowery LA. Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993;34(3):576-85.
19. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. J Perinatol. 2004;24(2):82-7.
20. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. Pediatr Res. 1994;36(6):724-31.
21. Colaizy TT, Longmuir S, Gertsch K, Abramoff MD, Klein JM. Use of a Supplemental Oxygen Protocol to Suppress Progression of Retinopathy of Prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(2):887-91.
22. Zepeda-Romero LC, Lundgren P, Gutierrez-Padilla JA, Gomez-Ruiz LM, Quiles Corona M, Orozco-Monroy JV, et al. Oxygen Monitoring Reduces the Risk for Retinopathy of Prematurity in a Mexican Population. Neonatology. 2016;110(2):135-40.
23. Cayabyab R, Arora V, Wertheimer F, Durand M, Ramanathan R. Graded oxygen saturation targets and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. Pediatr Res. 2016;80(3):401-6.
24. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):1-27.
25. Pappa P, Sudha V, Ferzana M. RETINOPATHY OF PREMATURITY- A CLINICAL STUDY. Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare, Vol 4, Iss 4, Pp 191-200 (2017). 2017(4):191.
26. Thomas K, Shah PS, Canning R, Harrison A, Lee SK, Dow KE. Retinopathy of prematurity: Risk factors and variability in Canadian neonatal intensive care units. Journal Of Neonatal-Perinatal Medicine. 2015;8(3):207-14.
27. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, Rasmussen S, Bangsgaard R, Fledelius HC, et al. Neonatal Risk Factors for Treatment-Demanding Retinopathy of Prematurity: A Danish National Study. Ophthalmology. 2016;123(4):796-803.
28. Arima M, Tsukamoto S, Fujiwara K, Murayama M, Fujikawa K, Sonoda KH. Late-onset Circulatory Collapse and Continuous Positive Airway Pressure are Useful Predictors of Treatment-requiring Retinopathy of Prematurity: A 9-year Retrospective Analysis. Sci Rep. 2017;7(1):3904.
29. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R, Chandra P, Agarwal R, et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. Indian journal of pediatrics. 2011;78(7):812-6.
30. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Yip S, Cheng E, et al. Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity From 2 Neonatal Intensive Care Units in a Hong Kong Chinese Population. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2016;5(3):185-91.
31. Wolforth LM, Loo SW, Sood SL. Retinopathy of Prematurity and Ethnicity in Hawai'i: A Retrospective Study (1996 - 2006) of Medical Records from Kapi'olani Medical Center for Women and Children. Hawaii J Med Public Health. 2016;75(3):68-72.
32. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Yip S, Cheng E, Liu CC, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in multiple gestations: a Chinese population study. Medicine (Baltimore). 2015;94(18):1-6.
33. Perez-Munizuri A, Couce-Pico ML, Bana-Souto A, Lopez-Suarez O,

Iglesias-Deus A, Blanco-Teijeiro J, et al. Preclinical screening for retinopathy of prematurity risk using IGF1 levels at 3 weeks post-partum. *PLoS One*. 2014;9(2):1-7.

34. Sathar A, A S, Girijadevi PS, L.B J, S SK, Pillai RK. Original article: Risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2017;1-6.

35. Port AD, Chan RV, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(10):1669-77.

36. Inês C, Catarina P, Mafalda M, Sofia A-L, Cristina S, Graça P, et al. Retinopathy of prematurity: results from 10 years in a single neonatal intensive care unit. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2017(1):1-8.

37. Zamorano Jimenez CA, Salgado Valladares M, Velasquez Valas-B. [Risk factors associated to retinopathy of prematurity]. *Gac Med Mex*. 2012;148(1):19-25.

38. Kucukcilioglu M, Mutlu FM, Sarici SU. Ocular morbidities of premature children with mild or no retinopathy of prematurity. *Turk J Pediatr*. 2015;57(2):129-35.

39. Holmstrom G, van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1704-8.

40. Smith LE, Hard AL, Hellstrom A. The biology of retinopathy of prematurity: how knowledge of pathogenesis guides treatment. *Clin Perinatol*. 2013;40(2):201-14.

41. Weng CY, Kothary PC, Verkade AJ, Reed DM, Del Monte MA. MAP kinase pathway is involved in IGF-1-stimulated proliferation of human retinal pigment epithelial cells (hRPE). *Curr Eye Res*. 2009;34(10):867-76.

42. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, 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(10):5804-8.

43. 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.

44. Reddy MA, Patel HI, Karim SM, Lock H, Perry L, Bunce C, et al. Reduced utility of serum IGF-1 levels in predicting retinopathy of prematurity reflects maternal ethnicity. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(4):501-4.

45. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaeli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):2-20.

46. Jorge EC, Jorge EN, El Dib RP. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):1-29.

47. Johannes C, Dow K. Does reducing light exposure decrease the incidence of retinopathy of prematurity in premature infants? *Paediatr Child Health*. 2013;18(6):298-300.

48. Braz RR, Moreira ME, de Carvalho M, Lopes JM, Rodrigues MA, Cabral JA, et al. Effect of light reduction on the incidence of retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(6):443-4.

49. Mitsiakos G, Papageorgiou A. Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. *Hippokratia*. 2016;20(2):121-6.

50. Ortega-Molina JM, Anaya-Alaminos R, Uberos-Fernandez J, Solans-Perez de Larraya A, Chaves-Samaniego MJ, Salgado-Miranda A, et al. Genetic and Environmental Influences on Retinopathy of Prematurity. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:1-7.

51. Waheeb S, Alshehri K. Incidence of retinopathy of prematurity at two tertiary centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Saudi J Ophthalmol*. 2016;30(2):109-12.

52. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr*. 2013;13:78.

53. Hadi AM, Hamdy IS. Correlation between risk factors during the neonatal period and appearance of retinopathy of prematurity in preterm infants in neonatal intensive care units in Alexandria, Egypt. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:831-7.

54. Hwang JH, Lee EH, Kim EA. Retinopathy of Prematurity among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors. *J Korean Med Sci*. 2015;30:88-94.

55. Ali AA, Gomaa N, Awadein AR, Al-Hayouti HH, Hegazy A. Retrospec-

tive cohort study shows that the risks for retinopathy of prematurity included birth age and weight, medical conditions and treatment. *Acta Paediatr*. 2017;106(12):1919-1927.

56. Abrishami M, Maemori GA, Boskabadi H, Yaeghobi Z, Mafi-Nejad S, Abrishami M. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in mas-hhad, northeast iran. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(3):229-33.

57. Hellstrom A, Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Smith L, Lofqvist C, et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity--importance of early weight gain. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):502-8.

58. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Ohlund I, Holmström G, Hellström A, Domellof M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(2):108-13.

59. Yum SK, Moon CJ, Youn YA, Lee JH, Kim SY, Sung IK. Expanded criteria for retinopathy of prematurity screening in moderately preterm infants: Single-center pilot study. *Pediatr Int*. 2016;58(11):1158-62.

60. Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye (Lond)*. 2017;31(10):1451-1455.

61. Slidsborg C, Jensen LB, Rasmussen SC, Fledelius HC, Greisen G, Cour M. Early postnatal hyperglycaemia is a risk factor for treatment-demanding retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2017;1-5.

62. Lee JH, Hornik CP, Testoni D, Laughon MM, Cotten CM, Maldonado RS, et al. Insulin, Hyperglycemia, and Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2016;33(4):393-400.

63. Nicolaeva GV, Sidorenko EI, Iosifovna AL. Influence of the blood glucose level on the development of retinopathy of prematurity in extremely premature children. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(4):232-5.

64. Marinov VG, Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Krasteva MB. The 5-minute Apgar Score as a Prognostic Factor for Development and Progression of Retinopathy of Prematurity. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017;59(1):78-83.

65. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Postnatal corticosteroids and risk of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2016;20(4):348-52.

66. Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014;105(3):189-99.

67. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Liu CC, Chu BC, Yuen CY. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants. *Int Ophthalmol*. 2015;35(3):365-73.

68. Tunay ZO, Ozdemir O, Acar DE, Oztuna D, Uras N. Maternal Diabetes as an Independent Risk Factor for Retinopathy of Prematurity in Infants With Birth Weight of 1500 g or More. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:201-6.

69. Chen Y, Xu D, Wang Y, Wang B, Geng S, Chen H, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in two Neonatal Intensive Care Units in North and South China. *Chinese Medical Journal (Beijing)*. 2015;128(7):914-8.

70. Dai AI, Demiryurek S, Aksoy SN, Perk P, Saygili O, Güngör K. Maternal iron deficiency anemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Pediatric Neurology*. 2015;53(2):146-50.

71. Alizadeh Y, Zarkesh M, Moghadam RS, Esfandiarpour B, Behboudi H, Karambin MM, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in North of Iran. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2015;10(4):424-8.

72. Zepeda-Romero LC, Vazquez-Membrillo M, Adan-Castro E, Gomez-Aguayo F, Gutierrez-Padilla JA, Angulo-Castellanos E, et al. Higher prolactin and vasoinhibin serum levels associated with incidence and progression of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2017;81(3):473-9.

73. Ali YF, El-Morshedy S, Imam AA, Abdelrahman NI, Elsayed RM, Alkholi UM, et al. The role of serum apelin in retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:387-92.

74. Csak K, Szabo V, Szabo A, Vannay A. Pathogenesis and genetic basis for retinopathy of prematurity. *Front Biosci*. 2006;11:908-20.

75. Mohamed S, Schaa K, Cooper ME, Ahrens E, Alvarado A, Colaizy T, et al. Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2009;65(2):193-7.

76. Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, Feng R, Ment LR, Gruen JR, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;118(5):1858-63.

77. Flitcroft DI, Nolan L, O'Connor J, Lanigan B, O'Keefe M. Comparison of Retinopathy of Prematurity (ROP) in mono- and dizygotic twins: Evidence for genetic and intrauterine environmental factors in ROP aetiology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(13):4020-.

78. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993;100(2):230-7.
79. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1628-40.
80. CRYO-ROP. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(2):195-204.
81. ETROP. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1684-94.
82. Hakeem AH, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of prematurity: a study of prevalence and risk factors. *Middle East African journal of ophthalmology*. 2012;19(3):289-94.
83. Ludwig CA, Greven MA, Moshfeghi DM. Predictors of treatment-warranted retinopathy of prematurity in the SUNDROP cohort: influence of photographic features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;1-12.
84. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmstrom G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(10):1122-6.
85. Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *J aapos*. 2006;10(3):253-61.
86. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics*. 2005;115(4):990-6.
87. Ying GS, Quinn GE, Wade KC, Repka MX, Baumritter A, Daniel E, et al. Predictors for the development of referral-warranted retinopathy of prematurity in the telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(3):304-11.
88. Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM, Pakalnis AV, Tung B, Hardy RJ, et al. Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(5):604-8.
89. Ng YK, Fielder AR, Shaw DE, Levene MI. Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet*. 1988;2(8622):1235-8.
90. Lang DM, Blackledge J, Arnold RW. Is Pacific race a retinopathy of prematurity risk factor? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(8):771-3.
91. Talks SJ, Ebenezer N, Hykin P, Adams G, Yang F, Schulenberg E, et al. De novo mutations in the 5' regulatory region of the Norrie disease gene in retinopathy of prematurity. *J Med Genet*. 2001;38(12):46.
92. Hutcheson KA, Paluru PC, Bernstein SL, Koh J, Rappaport EF, Leach RA, et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. *Mol Vis*. 2005;11:501-8.
93. Hiraoka M, Bernstein DM, Trese MT, Shastry BS. Insertion and deletion mutations in the dinucleotide repeat region of the Norrie disease gene in patients with advanced retinopathy of prematurity. *J Hum Genet*. 2001;46(4):178-81.
94. Shastry BS, Pendergast SD, Hartzer MK, Liu X, Trese MT. Identification of missense mutations in the Norrie disease gene associated with advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(5):651-5.
95. Hartnett ME, Morrison MA, Smith S, Yanovitch TL, Young TL, Colaizzi T, et al. Genetic variants associated with severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(10):6194-203.
96. Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, Uchio E, Tawara A, Tahira T. Genetic variants of FZD4 and LRP5 genes in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Mol Vis*. 2013;19:476-85.
97. Hiraoka M, Takahashi H, Orimo H, Hiraoka M, Ogata T, Azuma N. Genetic screening of Wnt signaling factors in advanced retinopathy of prematurity. *Mol Vis*. 2010;16:2572-7.
98. 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(9):1599-603.
99. Sonmez K, Drenser KA, Capone A, Jr., Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2008;115(6):1065-70.
100. Klufas MA, Chan RV. Intravitreal anti-VEGF therapy as a treatment for retinopathy of prematurity: what we know after 7 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52(2):77-84.
101. Ramakrishnan S, Anand V, Roy S. Vascular endothelial growth factor signaling in hypoxia and inflammation. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2014;9(2):142-60.
102. Shukla S, Malik MA, Chandra P, Kaur J. Association between VEGF polymorphisms (-460 T/C and +936 C/T) and retinopathy of prematurity risk: A meta-analysis. *Saudi J Ophthalmol*. 2016;30(3):157-62.
103. Ali AA, Hussien NF, Samy RM, Hussein KA. Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor and Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52(4):245-53.
104. Fujioka K, Morioka I, Honda S, Tsukahara Y, Miwa A, Shibata A, et al. Severe retinopathy of prematurity with retinal detachment in monozygotic twins. *Pediatr Int*. 2013;55(3):366-8.
105. Liu P, Wu D, Zhou W, Li Y, Lian C, Yang Y, et al. Association of VEGF gene polymorphisms with advanced retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(12):10731-7.
106. Vannay A, Dunai G, Banyasz I, Szabo M, Vamos R, Treszl A, et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2005;57(3):396-8.
107. Cooke RW, Drury JA, Mountford R, Clark D. Genetic polymorphisms and retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(6):1712-5.
108. Awata T, Kurihara S, Takata N, Neda T, Iizuka H, Ohkubo T, et al. Functional VEGF C-634G polymorphism is associated with development of diabetic macular edema and correlated with macular retinal thickness in type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333(3):679-85.
109. Kaya M, Cokakli M, Berk AT, Yaman A, Yesilirmak D, Kumral A, et al. Associations of VEGF/VEGF-receptor and HGF/c-Met promoter polymorphisms with progression/regression of retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res*. 2013;38(1):137-42.
110. Kusuda T, Hikino S, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, et al. Genetic variation of vascular endothelial growth factor pathway does not correlate with the severity of retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2011;31(4):246-50.
111. Kwintia P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasiak T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(10):1467-75.
112. Banyasz I, Bokodi G, Vannay A, Szebeni B, Treszl A, Vasarhelyi B, et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2 in retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res*. 2006;31(7-8):685-90.
113. Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC, Ramsden C, Turner SJ, Yeung A, et al. VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration. *Human molecular genetics*. 2006;15(19):2955-61.
114. Umeda N, Ozaki H, Hayashi H, Miyajima-Uchida H, Oshima K. Colocalization of Tie2, angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in fibrovascular membrane from patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Res*. 2003;35(4):217-23.
115. Rasmussen SK, Lautier C, Hansen L, Echwald SM, Hansen T, Ekstrom CT, et al. Studies of the variability of the genes encoding the insulin-like growth factor I receptor and its ligand in relation to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1606-10.
116. Shastry BS. Assessment of the contribution of insulin-like growth factor I receptor 3174 G->A polymorphism to the progression of advanced retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(6):950-3.
117. Balogh A, Derzbach L, Vannay A, Vasarhelyi B. Lack of association between insulin-like growth factor I receptor G(+3174)A polymorphism and retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(8):1035-8.
118. Dal Monte M, Martini D, Latina V, Pavan B, Filippi L, Bagnoli P. Beta-adrenoreceptor agonism influences retinal responses to hypoxia in a model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2181-92.
119. Martini D, Monte MD, Ristori C, Cupisti E, Mei S, Fiorini P, et al. Anti-angiogenic effects of beta2-adrenergic receptor blockade in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Journal of neurochemistry*. 2011;119(6):1317-29.
120. Yu C, Yi J, Yin X, Deng Y, Liao Y, Li X. Correlation of interactions between NOS3 polymorphisms and oxygen therapy with retinopathy of prematurity susceptibility. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):15250-4.
121. Yanamandra K, Napper D, Pramanik A, Bocchini JA, Jr., Dhanireddy R. Endothelial nitric oxide synthase genotypes in the etiology of retinopathy of

prematurity in premature infants. *Ophthalmic Genet.* 2010;31(4):173-7.

122. Rusai K, Vannay A, Szebeni B, Borgulya G, Fekete A, Vasarhelyi B, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene T-786C and 27-bp repeat gene polymorphisms in retinopathy of prematurity. *Mol Vis.* 2008;14:286-90.

123. Aydın H, Gunay M, Celik G, Gunay BO, Aydın UT, Karaman A. Evaluation of Factor V Leiden, Prothrombin G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C gene polymorphisms in retinopathy of prematurity in a Turkish cohort. *Ophthalmic Genet.* 2016;37(4):415-8.

124. Kleinberg S, Garrant S, Tillen T, Trese MT, Shastri BS. Factor V Leiden

mutation (R506Q) and the risk of advanced retinopathy of prematurity. *Int J Mol Med.* 2003;12(4):469-72.

125. Morita M, Ohneda O, Yamashita T, Takahashi S, Suzuki N, Nakajima O, et al. HLF/HIF-2alpha is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *EMBO J.* 2003;22(5):1134-46.

126. Madamanchi A, Capozzi M, Geng L, Li Z, Friedman RD, Dickeson SK, et al. Mitigation of oxygen-induced retinopathy in alpha2beta1 integrin-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(7):4338-47.



Yrd. Doç. Dr. Erbil SEVEN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2006 yılında mezun oldum. Uzmanlık eğitimimi, 2012 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniğinde tamamladım. 2012-2014 yılları arasında mecburi hizmet görevimi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tamamladım. Mayıs 2014 tarihinden itibaren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında Yardımcı Doçent olarak çalışmaktayım. 2017 yılında FEBO ünvanı aldım.