



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE IGF-1 (İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME
FAKTÖRÜ), EPO (ERİTROPOİETİN) VE VEGF (VASKÜLER
ENDOTELİYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ) SEVİYELERİ VE RİSK
FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. AHMED ASHOUR
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2011



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE IGF-1 (İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME
FAKTÖRÜ), EPO (ERİTROPOİETİN) VE VEGF (VASKÜLER
ENDOTELİYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ) SEVİYELERİ VE RİSK
FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. AHMED ASHOUR
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. ÖZLEM YENİCE

İSTANBUL 2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın Prof. Dr. Haluk Kazokoğlu'na, sayın Prof. Dr. Ahmet Temel'e, sayın Prof. Dr. M. Süha Öğüt'e, sayın Prof. Dr. Ebru Toker'e, oftalmoloji eğitimime katkıları için ve tez hazırlığım süresince emeğini ve bilgisini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Özlem Yenice'ye, desteklerini her zaman yanında hissettiğim aileme, beraber çalıştığım doktor arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Ahmed Ashour

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Patogenez	3
2.2.1. Normal Damar Gelişimi	3
2.2.1.1. Vaskülogenez	4
2.2.1.2. Anjiogenez	4
2.2.2. Patogenezde Rol Oynayan Faktörler.....	5
2.2.2.1. Oksijenden Bağımsız Faktörler.....	5
2.2.2.2. Oksijene Bağımlı Faktörler	7
2.2.2.3. Faktörlerin Birbirleri ile Etkileşimi.....	9
2.3. Epidemiyoloji	11
2.4. Risk Faktörleri.....	12
2.5. Klinik.....	13
2.6. Tedavi.....	14
2.6.1. Kriyoterapi	15
2.6.2. Lazer.....	16
2.6.3. Anti – VEGF	17
2.6.4. Cerrahi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Hasta Seçimi.....	19
3.2. Oftalmolojik Muayene	19
3.3. Serum IGF-1 Düzeyinin Ölçümü	20
3.4. Serum VEGF Düzeyinin Ölçümü	21
3.5. Serum EPO Düzeyinin Ölçümü	22

3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	22
3.7. Hastaların Demografik Özellikleri	23
3.8. Etik Kurul Onayı	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR.....	45
8. EKLER	52

ÖZET

Amaç: PR hastalığının patogenezinde rol oynayan IGF-1, VEGF ve EPO seviyelerini tespit etmek, bu mediyatörlerin PR gelişimiyle ve diğer risk faktörleriyle olan ilişkisini incelemek.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak yapılan çalışmaya 32 gestasyonel haftanın altında veya doğum ağırlığı 2000 gramın altında olan 93 bebek dahil edilmiştir. Bebeklerden doğumda Eritropoietin, VEGF ve IGF-1 tesbiti için kordon kanı örnekleri alınıp -80°C’de saklandı. PR gelişimiyle ilişkili olduğu düşünülen demografik özellikleri (cinsiyet, doğum ağırlığı ve doğum haftası), prenatal risk faktörleri (prenatal steroid kullanımı ve çoğul gebelik) ve postnatal risk faktörleri (oksijen tedavisi ve süresi, %40 oksijen tedavisi ve süresi, mekanik ventilasyon tedavisi, sepsis, kan transfüzyonu, intraventriküler hemoraji, sürfaktan tedavisi, apne, anemi, hipoksi, hiperkapni, hipokapni ve asidoz) tespit edildi. Tüm bebeklere göz muayenesi yapılarak uluslararası ROP sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı.

Büyüme faktörlerinin seviyeleri (VEGF’i ELISA yöntemiyle, IGF-1 ve EPO kemilüminesans yöntemiyle İmmulite 2000 cihazı kullanılarak) tespit edilerek PR varlığı ve risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 93 prematüre bebekten 57 (%61.3)’sinde PR saptanmıştır. Çalışmamızda büyüme faktörlerinin ortalanca serum değerleri; IGF-1 için 23.3 ng/ml (18,6 - 40 ng/ml), VEGF için 985.45 pg/ml (182.57 – 2839.25 pg/ml) ve EPO için 6.07 mU/ml (2 - 90 mU /ml) olarak bulunmuştur. PR olan bebeklerde büyüme faktörlerinin ortalanca serum değerleri IGF-1: 21.50±4.6 ng/ml, VEGF: 939.12±5.2 pg/ml ve EPO: 5.46±1.2 mU/ml olarak ölçülmüştür. PR gelişen ve PR gelişmeyen bebeklerin IGF-1, VEGF ve EPO düzeyleri ile karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Büyüme faktörlerin birbirleriyle karşılaştırdığımızda; IGF-1 ile VEGF ve EPO arasında anlamlı bir ilişki

saptanmazken VEGF ve EPO arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p=0.034$, $r= -0.25$).

Büyüme faktörleri ile risk faktörleri arasındaki ilişki incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Preterm bebeklerde kordon kanından alınan IGF-1, VEGF ve EPO değerleri ile prematüre retinopatisi gelişimi ve risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to determine the levels of IGF-1, VEGF and EPO that play a role in the pathogenesis of PR disease and to examine their relationship with the development and risk factors of the disease.

Materials and Methods: Prospectively made study was carried out on a 93 infants whoes gestational age was 32 weeks or had a birth weight less than 2000 gr. To determine the levels of EPO, VEGF and IGF-1, samples were collected from the cord and were reserved at -80°C. We identified in this study the demografik factors (sex, birth weight and gestational week), prenatal risk factors (prenatal steroid usage and multipartum) and the postnatal risk factors (O₂ treatment and duration, 40% O₂ treatment and duration, mechanic ventilation, sepsis, blood transfusion, intraventricular haemorrhage, surfactant adminstration, apnea, anemia, hypoxia, hypercabnia, hypocabnia and asidosis) that had a realtionship with the development of PR. All infants underwent ophthalmic examination and were classified according to the international ROP classification. The levels of growth factors (VEGF using ELİSA, IGF-1 and EPO using chemiluminescence method by immulite 2000 apparatus) and their relationship with the presence of the PR disease and with other factors was investigated.

Results: 57 Of the 93 (61.3%) premature infants who were included in this study were found to have PR disease. The median serum levels of the growth factors were; IGF-1: 23.3 ng/ml (18.6 - 40 ng/ml), VEGF: 985.45 pg/ml (182.57 – 2839.25 pg/ml) and EPO: 6.07 mU/ml (2 - 90 mU/ml). The median serum levels of growth factors in infants with PR disease were measured and found to be as follows: IGF-1: 21.50±4.6 ng/ml, VEGF: 939.12±5.2 pg/ml and EPO: 5,46±1,2 mU/ml. The levels of IGF-1, VEGF and EPO were compared in both infants with and infants without PR disease and the results were insignificant. The growth factors were compared with respect to each other; while the comparison of IGF-1 with respect to

VEGF and EPO was insignificant the correlation between VEGF and EPO was found to be valid ($p=0.034$, $r=-0.25$).

The relation between the growth factors and the risk factors was found to be statistically insignificant.

Conclusion: In premature babies, there was not a significant relation between the development of retinopathy of prematurity and cord blood levels of IGF-1, VEGF and EPO, and risk factors.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD : Anabilim Dalı

APROP : Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity

EPO : Erythropoietin

ETROP : Early Treatment for Retinopathy of Prematurity

GH : Growth Factor

ICROP : International Classification of Retinopathy of Prematurity

IGF : İnsulin like Factor

PR : Prematüre Retinopatisi

ROP : Retinopathy of Prematurity

RLF : Retrolental Fibroplazi

VEGF : Vasculer Endothelial Growth Factor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre retinopatisi (PR), prematüre bebeklerin, damarlanmış ve damarlanmamış retina sınırında, yeni retina damarlarının anormal şekilde gelişmesiyle ortaya çıkan bir hastalıktır (1). Yeni doğan yoğun bakım ünitelerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılabilmesi, prematüre retinopatisini günümüzde göz sağlığı açısından en önemli sorunlarından biri haline getirmiştir.

Yurt dışında önerilen kriterlerden farklı olarak, ülkemizde 34 haftanın ve 1500 gr'ın altında doğan tüm prematüre bebekler PR açısından taranmaktadır. Bu durum tarama yapılan bebeklerde muayenenin yarattığı stres, dilatasyon sırasında kullanılan damalaların yan etkileri ve muayene eden göz hekimi açısından iş yükü gibi faktörler düşünülünce ülke ekonomisi açısından külfetler oluşturmaktadır. Bu sebeple yurt dışında artık her erken doğan bebeğin muayenesinden ziyade, belirli risk faktörleri olduğu saptanan ve hatta daha da ileri olarak bazı mediyatörlerin kan seviyelerinin tespit edildiği bebeklerin taranması fikri gündemdedir.

Bu nedenle PR'nin etiyopatogenezinin anlaşılması oldukça önemlidir. Prematüre retinopatisi tespit edilen bebekler lazer veya kriyoterapi ile tedavi edilebilmekle birlikte bu bebeklerde uzun dönem görsel sonuçlar değişkendir (2).

Risk faktörlerinin incelenmesinin yanı sıra, son dönemde yapılan yeni çalışmalar PR'nin etiyopatogenezinde IGF-1, EPO ve VEGF gibi faktörlerin rollerini göstermektedir (3). En son yayınlanan bir çalışmada erken doğan bebeklerde IGF-1 çalışılmış, serumda IGF-1 düzeyi yüksek olarak tespit edilen bebeklerde PR muayenesinin yapılmasının gereksiz olduğu ve bu yöntemin gereksiz muayene edilecek bebekleri önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (4). Çalışmamızda prematüre bebeklerde doğum anında kordon kanında ölçülen Eritropoietin, VEGF veya IGF-1 düzeyleri belirlenmiş, bu faktörlerin seviyelerinin, hem PR gelişimi hem de diğer risk faktörleri ile olan ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

PR, ilk defa 1942’de Terry tarafından tanımlanmış ve sonraki on yıl içinde gelişmiş ülkelerdeki çocukluk çağı körlüklerinin en önemli nedeni haline gelmiştir. Terry, bu hastalarda meydana gelen primer değişikliğin embriyonik hiyaloid sistem proliferasyonunu ile ilişkili olduğu izlenimini edindiğinden, hastalığı retrolental fibroplazi (RLF) olarak tanımlamıştır. Owens ve Owens (5), hiyaloid sistemin doğumda normal olduğunu ve RLF’ nin doğumdan sonra geliştiğini ortaya koymuştur. Patogenezin ve bulguların klinik spektrumunun daha iyi anlaşılması ile birlikte prematüre retinopatisi ismi kabul edilmiştir.

1950’lerde oksijen tedavisi ile PR arasındaki ilişkinin ortaya konulması yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, uygulamada oksijen tedavisinde kısıtlama yapılmasına sebep olmuş ve bunu takiben PR insidansında dramatik bir azalma izlenmiştir. Bu dönemde arter kan gazı monitörizasyonunun mümkün olmaması nedeni ile kontrolsüz oksijen kısıtlaması, prematüre bebeklerde morbidite ve mortalite oranlarının artmasına neden olmuştur. Respiratuar distres sendromuna (RDS) bağlı ölümlerde ve serebral palsy gibi nörolojik hastalıkların insidansında artış bildirilmiştir (5).

1960’ların sonu ve 1970’lerin başlarında arter kan gazı analizlerinin kullanıma girmesi ile RDS’li prematüre bebeklerin oksijen gereksinimleri daha iyi belgelenir hale gelmiştir. Göreceli olarak yüksek oksijen konsantrasyonlarına rağmen ağır RDS’li bazı bebeklerde arter oksijen değerleri düşük bulunmuştur. Bu grup hastalarda, solunum havasındaki oksijenin %40’tan fazla olmayacak şekilde azaltılmasının mortalite ve morbidite oranlarını artırması beklenmektedir. Arter kan gazı monitörizasyonu klinisyenlere, her bir prematüre bebeğin bireysel oksijen ihtiyacını doğru tespit edebilmeleri için kuvöz içi oksijen konsantrasyonlarını

titre etme olanağı sağlamıştır. Yakın geçmişte, transkütanöz oksijen monitörizasyonu ve sürekli pulse oksimetri monitörizasyonu, neonatoloji pratiği için ilave faydalar sağlamıştır.

Yapılan kontrollü klinik çalışmalarla, 1950’li yılların başlarında görülen epidemide PR’nin ana nedeninin oksijen tedavisi olduğu doğrulanmış ve uzamış oksijen tedavisinin rolü bildirilmiştir (5). 1950’lerde, oksijen tedavisinin PR’nin en önemli nedeni olduğunun keşfedilmesinden sonra RP’ye neden olan kritik kan oksijen düzeylerinin belirlenmesi fikri terkedilmiştir. Beş yüz seksen dokuz bebeğe aralıklı kan gaz ölçümlerinin yapıldığı ve yüksek kan oksijen seviyelerinin önlenmesinin hedeflendiği bir prospektif çalışmada, PR oluşumunun arter oksijen düzeyleri ile ilişkili olmadığı, yalnızca oksijene maruziyet süresinin etkili olduğu bulunmuştur (6). Beklenmedik bir biçimde, çok düşük doğum ağırlıklı bu bebeklerde, kan oksijen düzeylerinin transkütanöz yoldan sürekli monitörizasyonu, görmenin korunmasında, aralıklı ölçüme kıyasla ek bir fayda sağlamamıştır. Bazı araştırmacılar, terapötik oksijen tedavisinin PR gelişiminde etkili olmakla birlikte, PR nedeni olarak gereğinden fazla sorumlu tutulduğunu ileri sürmüşlerdir. Özellikle oksijen monitörizasyonunun yapıldığı bu dönemde, düşük doğum ağırlığı ile ilişkili diğer risk faktörlerinin önemini vurgulamışlardır (5).

2.2. Patogenezi

2.2.1. Normal damar gelişimi

Retina damarlanması fetal hayatın dördüncü ayında başlamaktadır. Bu döneme kadar retinanın metabolik ihtiyaçları koroidden difüzyon yolu ile sağlanır. Altıncı gebelik haftasında vitreus kavitesi içinde beliren hiyaloid arter, lensin ve ön segmentin beslenmesinden sorumludur. Normal fetusta retinanın damar gelişimi iki fazda gelişir (7,8).

2.2.1.1. Vaskülogenez fazı:

15-21 gestasyonel hafta arasında gerçekleşir. On beşinci haftadan itibaren hiyaloid arterin adventisyasından köken alan mezenşimal iğsi hücreler, optik diskten retina periferine ilerler. Işınsal tarzda göç eden bu hücreler, ora serrataya uzanan bir örtü meydana getirir. İğsi hücreler, nörogliyal hücrelerdir ve retinanın damarsal yapısının gelişimine kadar geçen süreçte retinanın enerji ihtiyacını karşılamakla görevlidirler. Bu hücreler diferansiye ve prolifer olup endotel hücrelerinin kanalı oluşturur. Bu faz VEGF'ten bağımsızdır (7,8,9).

2.2.1.2. Anjiogenez fazı:

22-40 gestasyonel haftalar arasında gerçekleşir. Prolife olmuş endotel hücreler var olan damarlardan yeni damarlanma oluşturur. İç tabakalarında immatür pleksusun vasküler yoğunluğu artar. Retina damarlanması her iki gözde simetrik olarak periferiye doğru ilerlemek suretiyle fetal hayatın otuz ikinci haftasında nazal ora serrataya ulaşır. Temporalde ise retina damarlanması doğumdan sonrasına kadar devam etmektedir. Bu faz VEGF'e bağlıdır. Anjiogenezis 2 tiptedir.

1. Fizyolojik Anjiogenezis: Preterm infantlarda vaskülarizasyon tamamlanmadığı için, avasküler retina fizyolojik hipoksi ve VEGF salınımına neden olur. Buna bağlı olarak immatür damarlar normal olarak gelişir.

2. Patolojik Anjiogenezis: Doğumdan sonra preterm bebekler yüksek dozda oksijene maruz kaldıklarında VEGF baskılanır. Onun sonucunda vazooobliterasyon oluşur ve damar gelişimi durur. Oksijene maruziyet azaldığında avasküler retinadan VEGF salınımı patolojik miktarda artar ve yeni damarlanmaya neden olur (7,8,9).

2.2.2. Patogenezde rol oynayan faktörler

2.2.2.1. Oksijenden bağımsız faktörler:

Prematüritenin PR gelişiminde en önemli risk faktörü olması, büyüme ve gelişme ile ilgili faktörlerin kritik önemi olduğunu düşündürmektedir. Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) oksijenden bağımsız faktörler olarak incelenmiştir (10).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) :

IGF-1, 7 kilodalton ağırlığında 70 aminoasitten oluşan peptid yapılı bir hormondur. Hem fetal dönemde hem de çocukluk döneminde normal gelişmede görev alır. Ortamda IGF-1 bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) adı verilen proteine bağlı dolaşır. Reseptörleri protein kinaz özelliği gösterir. Reseptörleri aktive olduğunda hücrede mitogenezi uyarır (11,12). Retinal kan damarlarının gelişiminde VEGF ve oksijenin oynadığı önemli role rağmen hastaların patogenezinde başka kimyasal mediyatörlerin de görev aldığı bilinmektedir. VEGF inhibisyonu ile PR'nin 2. fazı tamamen inhibe edilememektedir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, hiperoksi PR'nin ilk fazında görülen vazooobliterasyondan kesin olarak sorumlu tutulmaktadır. Ancak destek oksijen, kontrollü kullanılmasına rağmen hastalık düşük gestasyonel yaşa sahip bebekler yaşatıldıkça sorun olmaya devam etmektedir. Bu durum prematüriteyle ilgili faktörlerin de hastalıkta etkili olduğunu düşündürmektedir.

IGF-1 ve IGF-2 hamilelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişimi için oldukça önemlidir. İlk trimesterde embriyolojik sıvılarda bulunan bu hormonların düzeyi 3'üncü trimesterde belirgin bir biçimde artış göstermektedir. Fetal kordonosentezlerde gestasyonel yaş ve fetüsün gelişimi arttıkça özellikle IGF-1 konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (13).

Son trimesterin erken dönemlerinde gerçekleşen prematüre doğumlar sonrasında bebeklerin serumlarında maternal kaynaklı IGF-1 düzeylerinde azalma görülür. Prematüre bebekler termlerle kıyaslandığında yeterli miktarda IGF-1 sentezleyemezler ve bu nedenle prematüre

bebeklerde doğum sonrası IGF-1 düzeylerindeki artış yavaş olur. Bu durum prematüre bebeklerdeki asidoz, hipotroksinemi, sepsis ve beslenme problemleri ile açıklanabilir.

IGF-1, PR'nin birinci, ikinci fazında ve normal damar gelişiminde kritik öneme sahiptir ve etkileri hayvan deneylerinde ispatlanmıştır. IGF-1' in normal retina gelişiminde kritik öneme sahip olması, erken IGF-1 eksikliğinin, damar gelişiminin geri kalması ve buna sekonder gelişen proliferatif PR ile ilişkili olabileceği hipotezini ortaya çıkarmaktadır.

PR'nin faz 1'de düşük IGF-1 düzeyi damar kaybına neden olmaktadır (14). PR'nin proliferatif fazında (faz 2) IGF-1'in etkileri olduğu fare deneylerinde gösterilmiştir. IGF-1'in, PR'nin proliferatif fazındaki rolünün direkt kanıtı ise IGF-1 reseptör antagonistinin VEGF düzeylerini değiştirmeksizin retinal yeni damar oluşumunu baskılaması ile ortaya konmuştur (15). Faz 2 PR'de Somatostatin analogu kullanılarak IGF -1'nin inhibe edilmesi retinopatiji önleyebilir. Prematüre bebeklerde serum ortalama IGF-1 düzeylerinin klinik olarak PR' nin şiddeti ile ters ilişkili olduğu görülmüştür .

Erken doğan bebeklerde düşük postnatal IGF-1 düzeyinin PR gelişim riskinin tahmininde gebelik yaşı ve doğum ağırlığı kadar güçlü bir belirleyici olduğu görülmüştür (3).

Preterm bebeklerde PR'nin Faz 1'de IGF-1'nin in utero değerlerine restore edilmesi, damar kaybını engelleyerek PR gelişimi önleyebilmektedir (3).

Büyüme hormonu (GH) :

RP'nin ikinci fazında, GH reseptör antagonisti üreten transgenik farelerde retinal yeni damar oluşumunun gerilediği görülmüştür (16). GH salınım eksikliği olan normal farelere sistemik IGF-1 verilmesinin yeni damar oluşumunu tamamen geriye döndürmesi, GH'ye bağlı bu gerilemenin IGF-1'in inhibisyonu aracılığı ile gerçekleştiğini göstermektedir (16).

2.2.2.2. Oksijene bağımlı faktörler

Oksijenin fazla kullanımının PR gelişimi ile ilişkisi 1950'lerden beri bilinmektedir. Hiperoksiye bağlı damar kaybı retinal hipoksiye neden olmakta, bu da damar gelişimini etkileyecek faktörlerin salınımını uyarmaktadır. Salınımı hipoksi veya hiperoksi ile düzenlenen büyüme faktörlerinin PR gelişimindeki önemi de netlik kazanmıştır.

Vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) :

VEGF vasküler endotele özgü bir mitojendir. VEGF, 45 kilodalton ağırlığında disülfid bağları ile bağlı dimerik bir glikoproteindir. Yarılanma ömrü 10 dakika ile 6 saat arası değişir. VEGF'in 5 farklı izoformdan oluşur (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E). VEGF-A damar gelişiminin tüm basamaklarında görev alan ve VEGF olarak tanımlanıp sürekli araştırılan dominant VEGF formudur. VEGF-A'nın 5 farklı izoformu bulunur (VEGFA-121, 145, 165, 189, 206). Bunlardan VEGFA-165 anjiogenezde esas etkili formdur. VEGF etkisini esas olarak tirozin kinaz özelliği gösteren iki reseptör üzerinden yapar (VEGFR-1 ve VEGFR-2). Her iki reseptörden birinin eksik olması damar yapısının bütünlüğünü bozulmasına neden olmaktadır (17). VEGF, normal retina damar gelişimi için gereklidir. Nöral retinanın gelişiminin öne doğru ilerlemesi ile gelişen nöral dokunun artan oksijen ihtiyacının neden olduğu fizyolojik hipoksi, damar gelişimine öncülük etmektedir.

Prematüre bebeklere verilen oksijen tedavisi, VEGF'in güdümündeki normal damar gelişimini engellemektedir. Farede PR modelinin birinci fazında hiperoksinin VEGF salınımını baskılaması, VEGF'in fizyolojik dalgalanmasını bozmaktadır. Bunun sonucunda normal damar gelişimi durmakta ve mevcut damarlar gerilemektedir. Hiperoksinin neden olduğu damar kapanması, damar endotel hücrelerinin apoptoza uğramasından kaynaklanmakta ve dışardan VEGF verilmesi ile kısmen engellenebilmektedir (18).

PR'nin hipoksinin güdümünde olan ikinci fazında, VEGF retimi aşıırı olarak artmakta, bu da patolojik yeni damar oluşumuna neden olmaktadır (19). Bu fazda vitre içi anti-VEGF verilerek VEGF'in engellenmesi, neovasküler cevabı belirgin olarak azaltmakta, bu da VEGF'in retina yeni damar oluşumunda kritik önemi olduğunu göstermektedir (20). Retinada yeni damar oluşumu olan hastalarda vitrede VEGF düzeylerinin yüksek bulunması, sonuçların klinik gözlemlerle uyumlu olduğunu göstermektedir (21).

Eritropoietin (EPO):

EPO yenidoğanlarda karaciğerden erişkinlerde ise böbrekten salgılanmaktadır. Eritropoetin hemotopoetik etkilerine ilave olarak Endotelin-I salınımını arttırmakta ve anjiyogenezisi uyarmaktadır (22). EPO'nun, VEGF'ten bağımsız olarak anormal retina damarlarının gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (23). Salınımı hipoksiyle uyarılmakta ve transkripsiyon faktör HIF-1 alfa ve HIF-1 alfa benzeri faktörü ile regüle edilmektedir (24). Fare modellerinde EPO proteini ve EPO reseptörleri retina damarlarından ve retina i tabakalarından salınmaktadır. Deneysel olarak retinopati geliştirilen fare modellerinde hiperoksi döneminde EPO mRNA salınımını belirgin bir şekilde azalmakta ve EPO azalması damar kaybına neden olmaktadır (25).

Recombinant EPO, prematüre bebeklerde kan transfüzyon ihtiyaını azalttığı için prematürelerde anemi tedavisinde verilmekte, ancak retrospektif çalışmalarda Recombinant EPO verilmesi PR gelişiminde ayrı bir risk faktörü olarak sayılmaktadır (26).

Hayvan deneylerinde EPO tedavisinin verilme zamanının çok kritik olduğu gösterilmiştir. Faz 1 PR'de EPO verilmesi protektif etkiye sahip iken , Faz 2 PR'de ise EPO verilmesi neovaskülarizasyonun artmasına neden olmaktadır (27).

PR'nin faz 1'de (hiperoksi fazında) dışardan verilen ekzogen EPO, vasoobliterasyonu önlemekte, aynı zamanda retina nöron hücrelerindeki apoptozisi engellemektedir (25). PR'nin faz 2'de (hipoksi fazında) neovaskülarizasyon sırasında EPO'dan sorumlu mRNA salınımı artar ve bu artan EPO seviyesi hiperoksi fazında dışardan verilen ekzogen EPO tarafından baskılanabilir (26). HIF faktörü ile enjekte edilen, hiperoksi ve hipoksiye maruz kalan farelerde retina neovaskülarizasyon gelişmemesi, EPO'dan sorumlu mRNA azalmasına bağlıdır (25). EPO, si-RNA ile inhibe edildiğinde neovaskülarizasyon gelişmemiştir (28).

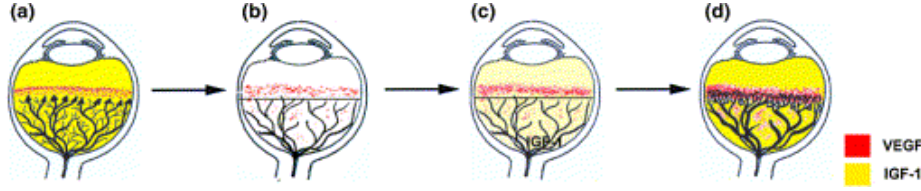
2.2.2.3. Faktörlerin birbirleri ile etkileşimi

VEGF ve IGF-1'in etkileşimi :

Normal retina damar gelişimi hem IGF-1 hem de VEGF varlığını gerektirmektedir. Retinanın avasküler kalması (faz-1) sonucunda ve daha sonra artan hipoksi nedeni ile ortamda VEGF birikir ve beslenme ile IGF-1 düzeyi artar. IGF-1 düzeyinin eşik değerini geçmesi ile birlikte VEGF etkisini gösterir ve retinada anormal bir vaskülogenez başlar.

Kaynağı plasenta ve amniyotik sıvı olan IGF-1, prematüre bebeklerde olgunlaşmamış karaciğer tarafından yerine konulamayacağından doğumdan sonra çok düşük düzeylere inmektedir. VEGF'nin damar endotel gelişimini uyarması için IGF-1'e ihtiyaç duyması sebebi ile bu durumda damar gelişimi yavaşlamakta ve durmaktadır. Erken doğan bebeğe oksijen verildiğinde ise VEGF baskılanmaktadır. Dolayısıyla RP'nin birinci fazında hem prematürite hem de oksijen tedavisi, damar gelişiminin baskılanmasına katkıda bulunmaktadır. Yeterli kan oksijen düzeyi sağlanmadığında, bebeğin büyümesi ve retinanın gelişmesiyle ortaya çıkan hipoksi VEGF üretimini uyarır. Bu arada bebeğin organ ve sistemleri olgunlaşmaya devam

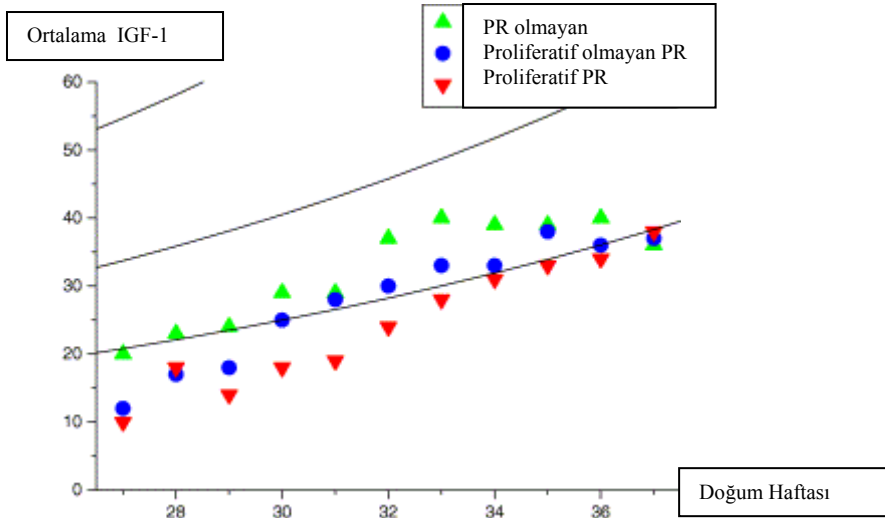
ettiğinden IGF-1 düzeyleri yükselir ve yüksek düzeydeki VEGF' in damar gelişimini uyarmasına neden olur (Şekil 1).



Şekil 1. a) İntrauterin normal damar gelişimi (IGF-1 normal, VEGF normal); b) Prematüre doğumla damar gelişimi durur (IGF-1↓, VEGF↓); c) Retinanın gelişimi; göreceli hipoksi ortaya çıkar (IGF-1 ↑, VEGF↑↑); d) Retina neovaskularizasyonu (IGF-1↑, VEGF↑↑) (Angiogenesis 2007;10.133–140)

VEGF ve IGF-1'in nasıl sinerjik etki gösterdiği halen araştırılmakla beraber her iki faktörün birlikte etki ettiğinde tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonuna neden oldukları sanılmaktadır.

Sonuç, PR'nin ikinci fazı, körlüğe kadar gidebilen tahrip edici bir neovasküler proliferasyondur (29). IGF-1'in doğumdan sonra haftalara göre değişimi Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2. IGF-1'in doğum haftasına göre değişim grafiği (30).

2.3. Epidemiyoloji

PR'nin tanımlanmasından sonra günümüze kadar iki PR epidemisinde bahsedilmektedir. 1950'li yılların başlarında görülen epidemide RP'nin ana nedeninin oksijen olduğu kontrollü klinik çalışmalarla doğrulanmış ve uzamış oksijen tedavisinin rolü bildirilmiştir (5). İlk epidemide, yenidoğan servislerinde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalım oranlarının düşük fakat RP'li bebeklerin doğum ağırlıklarının göreceli olarak yüksek olmasından dolayı, RP'ye bağlı körlük oranları yüksek olduğu görülmüştür.

1960'lı yılların sonunda başlayan ikinci epidemide ise, bebeklerin çok düşük doğum ağırlıklı olması sorumlu tutulmaktadır (31). Phelps (32) 1981'de, 1000 gr'ın altında doğan bebeklerin sağ kalım oranlarının artması ile ilişkili olan PR insidansını değerlendirmiştir. 1950'lerde bu bebeklerin %8'i yaşıyorken, ventilatörler, sürfaktan tedavisi, intravenöz beslenme ve bilinen diğer gelişmeler, sağkalım oranını %37-%72'lere yükseltmiştir (31,33,34). Önceki yıllarda PR gelişimine izin verecek kadar sağ kalamayan bebekler bugün yaşayabilmektedir. Bu çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, son yıllarda görülen önemli sayıdaki yeni PR olgusunu açıklamaktadır (31,33,34).

RP'nin gelişmiş ülkelerde körlük nedenleri arasında ilk sıralarda olduğu bilinmektedir(6). PR'ye bağlı az görme ve körlük oranlarının araştırılması amacıyla 1991–1996 yılları arasında, gelişmekte olan 23 ülkede, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0.1'in altında olan 4121 çocuğun muayene edildiği bir çalışmada Afrika ülkelerinde (Güney Afrika dışında) bu oran %0–0.5 iken Latin Amerika ülkelerinde %4.1–38.6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada Doğu Avrupa ülkelerinde RP 'ye bağlı az görme ve körlük oranı %0–25.9, Asya ülkelerinde %0–16.9 olarak bildirilmiştir (35).

2.4. Risk faktörleri

Bu güne kadar pek çok risk faktörü, PR gelişimindeki olası rolü açısından araştırılmıştır. Bu faktörleri maternal (prenatal), perinatal ve postnatal faktörler olarak sınıflandırmak mümkündür. Bunlardan pek çoğunun PR gelişimindeki rolü belirlenememiştir. PR gelişimindeki rolü en iyi bilinen faktörler doğum ağırlığı ve doğum haftasıdır.

Olası maternal risk faktörleri arasında, anne yaşı, annenin mesleği, uzamış membran yırtılması, antepartum kanama, çoklu doğum, fetal distress, preeklampsi, annede ateş, antenatal beta-agonist kullanımı, antenatal betametazon kullanımı, aşağı segment sezeryan kesisi sayılabilir (36).

PR gelişimi ile ilişkili olabilecek perinatal ve postnatal risk faktörlerinden bazılarını, siyanoz, apne, hipoksi, hipokarbi, hiperkarbi, mekanik ventilasyon, intraventriküler kanama, nöbetler, transfüzyon, exchange transfüzyonlar, sürfaktan kullanımı, septisemi, intrauterin hipoksi, anemi, patent duktus arteriozus, maternal kanama, vitamin E eksikliği, ışığa maruziyet, ksantin tedavisi olarak sıralayabiliriz (37,38).

PR'deki olası risk faktörlerine ilişkin yapılmış olan çalışmalarda pek çok faktör irdelenmiş ve muhtelif çalışmalarda muhtelif faktörler PR ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmalardan birinde doğum ağırlığı 1500 gram

ve altında olan 402 bebek üzerinde olası 38 risk faktörü araştırılmış ve çok değişkenli analizde, 10 faktör bağımsız olarak PR ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörlerden, düşük doğum ağırlığı, düşük doğum haftası, 7 günden uzun süreli ventilasyon, yüksek hacimde kan transfüzyonu ve sürfaktan tedavisi PR insidansında artışla, nekrotizan enterokolit, maternal preeklampsi, antenatal betametazon tedavisi, vitamin E ve fototerapi ise PR insidansında azalma ile ilişkili bulunmuştur (39).

Bir başka çalışmada, yapılan tek değişkenli analizde respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, sepsisemi, intraventriküler kanama ve ventilatör tedavisi PR ile ilişkili bulunurken lojistik regresyon analizinde, yalnızca gebelik haftası, doğum ağırlığı ve bronkopulmoner displazi anlamlı bulunmuştur (40).

Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise, gelişmiş ülkelere oranla daha büyük doğum ağırlığı olan ve daha matür olan yenidoğanlar bebeklerde ciddi PR gelişmekte ve tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (41,42,43).

PR'deki olası risk faktörlerine ilişkin yapılan çalışmalarda bazı risk faktörleri istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da doğum ağırlığı ve doğum haftası dışındaki faktörlerin klinik olarak anlamlı olup olmadıkları konusu tartışmalıdır. Bunun nedeni, bu çalışmaların vardığı ortak sonucun, tüm bu faktörlerin aslında bebeğin ne kadar erken doğduğu ve ne kadar düşük doğum ağırlığına sahip olduğu ile ilişkili olmasıdır.

2.5. Klinik

Uluslararası PR Sınıflaması (ICROP-The International Classification of Retinopathy of Prematurity) ilk defa 1984 yılında yayınlanmış ve 1987'de geliştirilmiştir (44). Pediatrik oftalmologlar ve retina uzmanlarından oluşan uluslar arası bir grup, 2005 yılında ICROP'a son şeklini vermiştir (45). PR sınıflamasının, bugün geçerli olan son şekline göre, zon olarak

etkilenen retina bölgesi, saat kadranı olarak hastalığın yayılımı, damarlanmış ve damarlanmamış retina sınırında retinopatinin evresi, arka kutupta dilate ve kıvrımlı damarların varlığı (artı hastalık), normal arka kutup damarları ile belirgin artı hastalık arasındaki orta dereceli artı hastalık (pre-plus) ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen tehlikeli bir PR formu olan APROP (Agressive, posterior ROP) tanımlanmıştır. Çalışmamızda bebeklerde PR’i evrelemek için en son yapılan ICROP çalışmasını kullandık (45).

2.7. Tedavi

PR’de tedavi kriterleri, “Early Treatment for Retinopathy of Prematurity” çalışmasının sonuçlarına göre yeniden belirlenmiştir (46). Bu çalışmada iki taraflı yüksek riskli eşik öncesi PR’li bebeklerin bir gözü erken tedavi grubuna alınırken, diğer göz eşik hastalık gelişimi sonrası tedavi edilmiştir. “Eşik öncesi PR” (prethreshold ROP), bölge I’de herhangi bir evre PR, bölge II’de artı hastalık varlığında evre 2 PR, bölge II’de artı hastalık olmaksızın evre 3 PR, bölge II’de artı hastalık varlığında eşik hastalıktan daha hafif evre 3 PR olarak tanımlanmıştır (46). Yüksek riskli eşik öncesi PR’li bebeklere verilen erken tedavinin, dokuzuncu ayda, ortaya çıkan istenmeyen görme keskinliği sonuçlarında (%19,5’den %14,5’e, $p=0.01$) ve yapısal sonuçlarda (%15,6’dan %9,1’e, $p<0.001$) azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (46). Yapılan analiz sonuçları, bölge I’de artı hastalık varlığında herhangi bir evre PR, bölge I’de artı hastalık olmaksızın evre 3 PR veya bölge II’de artı hastalık ile birlikte evre 2 veya evre 3 PR olarak tanımlanan “tip 1 PR”de retinal ablatif tedaviyi desteklemektedir (46). Bölge I’de artı hastalık olmaksızın evre 2 veya evre 3 PR veya bölge II’de artı hastalık olmaksızın evre 3 PR olarak tanımlanan “tip 2 PR”de ise “bekle-ve-gör” yaklaşımı önerilmekte ve ancak tip 1 PR’ye ya da eşik PR’ye ilerleme durumunda ablatif tedavi önerilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. ETROP çalışmasına göre tip I ve tip II eşik öncesi hastalığın tanımlanması

Tip I eşik ncesi PR	Zone 1, artı hastalıkla birlikte herhangi PR evresi Zon 1, artı hastalık olmaksızın evre 3 PR Zon II, artı hastalıkla birlikte evre 2 veya evre 3 PR
Tip II eşik ncesi PR	Zone 1, evre 1 veya 2 PR eşik artı hastalık olmaksızın evre 3 Zone II, artı hastalık olmaksızın evre 3 PR

2.7.1. Kriyoterapi :

Kriyoterapinin etkinliğini göstermek için oluşturulan çalışma grubuna göre (CRYOROP) kryoterapi için uygun görülen zaman, eşik hastalık tespit edildikten sonraki ilk 72 saat olarak belirlenmiştir. Tedavi gerektiren eşik hastalık ise zon 1 veya 2 de artı bulgusu ile birlikte, beş bitişik veya 8 kümülatif saat kadranını kaplayan evre 3 ROP olarak tanımlanmıştır. Eşik hastalık ortaya çıkan PR’li gözlerde damarlanmamış n retinaya kriyoterapi yapılmasının, makulada çekinti, retina dekolmanı ve lens arkasında nedbe dokusu oluşumu gibi istenmeyen yapısal sonuç insidansını yaklaşık %50 azalttığı gösterilmiştir (47). Bir yıllık takipte bu komplikasyonların %47’den %25’e gerilediği ve bu olgularda görme keskinliğinin anatomik sonuçlarla paralellik gösterdiği bildirilmiştir (50). Kriyoterapi yapılan bebeklerde solunum durması ya da kardiyopulmoner durma gibi sistemik komplikasyonlar gelişebileceğinden ocuk hastalıkları konsültasyonu gereklidir. CRYOROP çalışmasına göre eşik PR nedeniyle kriyoterapi ile tedavi edilen hastalarda 3 aylık izleminde istenmeyen yapısal sonuçlar %49.3’e gerilemiştir (48,49). CRYOROP alışmasna göre eşik PR nedeniyle kriyoterapi ile tedavi edilen hastalarda 12 aylık izleminde istenmeyen yapısal sonuçlar %45.8’e gerilemiştir (50). 10 yıllık izleminde istenmeyen yapısal sonuçlar %43.2’ye gerilemiştir (47). 15 yıllık izleminde ise istenmeyen yapısal sonuçlar %30’a gerilemiştir

(51). 10 yıllık izlemin sonuçlarına göre kriyoterapi uygulanan gözlerin % 25.2'si ve uygulanmayanların % 23.7'sinde görme keskinliği 20/40 tan daha iyidir (47).

2.7.2. Lazer :

Günümüzde çoğu göz doktoru, eşik öncesi PR veya eşik PR'nin tedavisinde kriyoterapiye karşılık lazer fotokoagülasyon tedavisini tercih etmektedir. Prematüre retinopatisinin tedavisinde Lazer fotokoagülasyon ile avasküler ablasyon sonucu hipoksik retina ortadan kaldırılır ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) gibi vazoproliferatif bir maddenin ortaya çıkışı önlenir. Böylece vasküler ve avasküler retinal alanda ortaya çıkan vazoproliferasyon engellenmiş olunur. Lazer tedavisi kriyoterapiye göre teknik olarak özellikle zone I ve zone II PR tedavisinde daha pratik ve daha kolay uygulanabilir. Lazer tedavisinin, kriyoterapiye göre sistemik olarak daha az travmatik olduğuna ve daha iyi görme sonucu elde etme şansını artırdığına inanılmaktadır. Yapılan 10 yıllık bir çalışmanın sonuçlarına göre eşik PR hastalarının tedavisinde, lazer tedavisinin kriyoterapi tedavisine göre anatomik ve fonksiyonel sonuçları daha iyi olarak bildirilmiştir (2). Bu tedavi, literatürde oldukça geniş biçimde yer almıştır. Kriyoterapiye karşılık lazer tedavisinin uzun dönemde görme keskinliği ve kırma kusuru üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise eşik hastalığı olan 25 bebeğin bir gözüne kriyoterapi, diğer gözüne lazer tedavisi yapılmış ve ortalama 5.8 yıllık takip sonuçları değerlendirilmiştir (2). Lazer tedavisi yapılan gözlerde görme keskinliğinin 0.4 ve üzerinde olma oranının kriyoterapi yapılan gözlere göre 6.91 kat fazla olduğu ve lazer tedavisi yapılan gözlerin sferik eşdeğer olarak daha az miyopik (-5.08 D'ye karşılık -3.05) olduğu görülmüştür (2). Yapılan bir çalışmada PR tedavisinde diod lazerin argon lazere üstün olduğu ve diod lazerde katarakt riskinin daha az olduğu gösterilmiştir. (52). Lazer tedavisinin komplikasyonları arasında kornea, iris ve lens yanıkları, hifema ve retinal hemoraji sayılabilir.

Yapılan retrospektif randomize olmayan çalışmalara göre yoğun patern lazer tedavisi (zone 1 için 1253 spot, zone 2 için 649 spot) PR hastalığının progresyonunun azaltılmasında daha başarılıdır (53). Hastalığın progresyon riskini azaltığı düşünülerek birbirlerine yakın lazer spotları uygulanması önerilmektedir (54).

2.7.3. Anti-VEGF:

Son yıllarda VEGF' in PR gelişimindeki rolünün daha iyi anlaşılması ile birlikte PR tedavisinde anti-VEGF ilaçlar gündeme gelmiştir. Retinal ablatif tedavilerle periferik retinada VEGF salgılayan hücresel elemanların tahrip edilmesinin PR tedavisindeki etkisi kanıtlanmıştır (55). Bununla birlikte bu tedavilerin potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda daha az tahrip edici tedavi arayışları ortaya çıkmaktadır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu başta olmak üzere neovaskülarizasyonun neden olduğu oküler hastalıkların vitre içi anti-VEGF enjeksiyonu ile tedavi edilmesi, bu tedavinin PR' deki neovasküler cevabın baskılanmasında da kullanılabileceğini düşündürmüştür. Anti-VEGF tedavinin PR' deki kullanımı ile ilgili yayınlanmış prospektif, çok merkezli, kontrollü klinik çalışma bulunmamakla birlikte az sayıda olgu sunumu bildirilmektedir. Bu konudaki en geniş seride 11 bebek üzerinde bevacizumabın etkinliği araştırılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (55). Bu çalışmada, bölge I' de veya arka kutup yerleşimli bölge II' de ağır ve orta şiddette evre 3 PR olgularına bilateral vitre içi bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Ortalama 48,5 haftalık takip süresi sonunda tüm gözlerde tek enjeksiyonla PR'nin ve artı hastalığın gerilediği ve damarlanmanın periferik retinaya doğru ilerlediği görülmüştür. Enjeksiyon sonrası minimum 3 aylık takip süresince hiçbir olguda nüks saptanmamıştır. Hiçbir olguda bölgesel ya da sistemik komplikasyon ortaya çıkmamıştır.

2.7.4. Cerrahi :

Skleral çökertme ve lens koruyucu vitrektomi, evre 4 PR'li ve ilerleyici, aktif PR'li gözlere yönelik tedavi girişimleridir. Evre 5 hastalığın tedavisinde, vitrektomi ile birlikte fibrovasküler membranların ve yapışık vitre dokusunun diseke edilmesinin yaklaşık %30 gözde tam veya kısmi yatışıklık sağladığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, 5 yıllık takipte, cerrahi sonrası tam veya kısmi yatışıklık sağlanmış olan retinaların sadece %25'inin yatışık olduğu görülmüştür (56). Cerrahi sonrası evre 4A gözlerde, evre 4B ve evre 5'e göre daha iyi sonuçlar bildirilmektedir. Evre 4B veya evre 5 PR'de retina dekolmanına yönelik cerrahi sonucu, retina yatışıklığının sağlanması ile anatomik başarı elde edilebilmekte ancak görme keskinliği nadiren 0.5'in üzerine çıkmaktadır (57). Evre 4A PR ile ilişkili traksiyonel retina dekolmanının lensin yerinde bırakıldığı vitrektomi ile tedavi edilmesi ile evre 4B ve evre 5 PR'ye ilerlemenin önlenerek daha iyi görme keskinliği sağlanabileceği bildirilmiştir (58).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya 06.06.2008 / 05.10.2008 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 32 haftanın veya doğum ağırlığı 2000 gramın altında olan 93 bebek dahil edildi. Herhangi bir konjenital ve kromozom anomalisi olan veya aile onamı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara göz muayenesi yapılmadan önce, PR gelişimiyle ilişkili olduğu düşünülen demografik özelliklerin (cinsiyet, doğum ağırlığı ve doğum haftası), prenatal (prenatal steroid kullanımı ve çoğul gebelik) ve postnatal risk faktörlerinin (oksijen tedavisi ve süresi, %40 oksijen tedavisi ve süresi, mekanik ventilasyon tedavisi, sepsis, kan transfüzyonu, intraventriküler hemoraji, sürfaktan tedavisi, apne, anemi, hipoksi, hiperkapni, hipokapni ve asidoz) bulunduğu bir form bebeğin çocuk doktoru tarafından uygun bir şekilde dolduruldu. Sonrasında bu bilgiler göz hastalıkları AD' nın standart yenidoğan muayene formuna (Ek 1) geçirildi. (Yedi günden fazla süren ve %80' den fazla oksijen tedavisi uzun ve yüksek oksijen tedavisi olarak değerlendirilmiştir).

3.2. Oftalmolojik Muayene

Yenidoğanın ilk göz muayenesi, doğum sonrası 4–6. haftalarda veya son adet tarihinden sonraki 31–33. haftalarda, geç olan tarih esas alınarak yapıldı. Hastanede yatmakta olup genel durumu değişken olan bebeklerin muayenesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, diğer bebeklerin muayeneleri göz kliniğinde yapıldı. Muayeneden bir saat önce, 5 dakika ara ile 3 defa %0.5 siklopentolat ve bir defa %2.5 fenilefrin damlatılarak pupillalar genişletildi. Proparakain hidroklorür %0.5 ile topikal anestezi sonrası kapak spekulumu takılarak önce ön

segment, daha sonra binoküler indirekt oftalmoskopi ile 20 veya 28 D lens kullanılarak ve skleral indentasyon yapılarak fundus muayenesi yapıldı. Muayene sonucu tespit edilen PR bulguları, ICROP'a göre değerlendirilerek hasta muayene formuna (Ek 2) kaydedildi. Hastaların muayene aralıkları 2001 yılından sonraki American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus ve American Academy of Ophthalmology'nin ortak kararı doğrultusunda bildirilen tarama protokolüne göre belirlendi (59).

3.3. Serum IGF-1 düzeyinin ölçümü

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 3cc kordon kan örnekleri alındıktan sonra serum eldesi için jelli tüpler 3500xg'de 10 dakika sanrifüj edildi. Serum örnekleri -80°C'de saklandı.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin like growth factor-1) serum örneklerinden katı fazlı enzim işaretli kemilüminesans immünometrik yöntem ile otomatize olarak çalışıldı (Immulate 2000, Siemens, A.B.D, Resim 1). Üretici firma tarafından sunulan verilerde çalışma içi değişkenlik katsayıları 77-1358 ng/mL konsantrasyon aralığı için %2.4-%3.9 arasında ve toplamda %4.7-%7.7 arasında değişmiştir. Analitik duyarlılık 20 ng/mL ve kalibrasyon üst sınırı 1600 ng/mL olarak bildirilmiştir.



Resim 1. Immulite 2000 cihazı

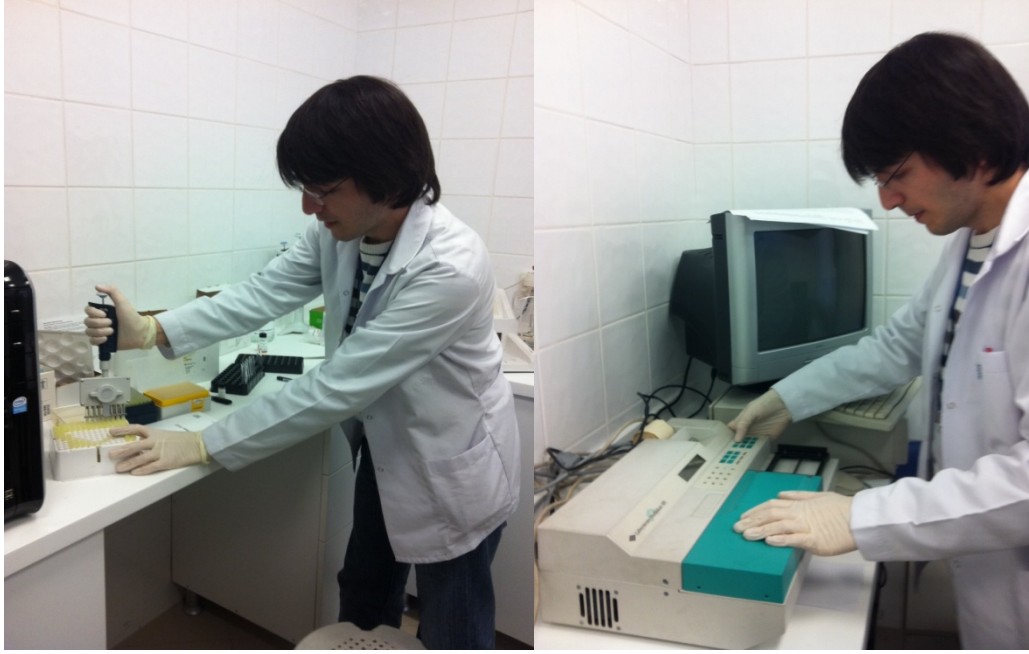
3.4. Serum VEGF düzeyinin ölçümü

Serum VEGF düzeyleri manuel metod kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Standartlar 2000-1000-500-250-125-62.5-31.2-0 pg/mL olacak şekilde seri dilüsyonla hazırlandı. Yeterli miktarda olan tüm örnekler ve standartlar iki kere çalışıldı.

Her kuyucuğa 100 uL RD1W assay dilüent pipetlendi (Reaim 2). Ardından kuyucuklara sırasıyla standartlar ve örneklerden 100 uL çift olarak pipetlendikten sonra oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı. 3 kere 400 uL wash solusyonu ile otomatik cihazda yıkanıp aspirasyon yapıldı ve kuyucuklara 200 uL konjugat solusyonu eklendi. 2 saat oda sıcaklığında inkübe edilip tekrar 3 kere 400 uL wash solusyonu ile otomatik cihazda yıkanıp aspirasyon yapıldı. Kuyucuklara 200 uL substrat solusyonu eklendi ve oda sıcaklığında karanlık bir ortamda 25 dk bekletilip reaksiyonun gerçekleştiği görüldükten sonra görülüp 25 dakika sonunda her kuyucuğa 50 uL STOP solusyonu (sülfirik asit) eklenerek reaksiyonlar durduruldu ve 30 dakika içinde 450 nanometrede Labsystems Multiskan MS (Resim 3) ile

okuma yapıldı. Sonuçlar 2 ölçümün ortalaması alınarak hesaplandı. Tek ölçümün yapılabildiği örneklerde tek değer sonuç olarak kabul edildi.



Resim 2. Kuyucuklara kan örnekleri eklenmesi **Resim 3.** Labsystems Multiskan MS Cihazı

3.5. Serum EPO düzeyinin ölçümü

Serum örneklerinden katı fazlı kemilüminesans immunometrik yöntem ile otomatize olarak çalışıldı (Immulite 2000, Siemens, A.B.D). Üretici firma tarafından sunulan verilerde çalışma içi değişkenlik katsayıları 4.1-184 mU/ml konsantrasyon aralığı için %5.2-%5.6 arasında ve toplamda %5.8-%5.9 arasında değişmiştir. Analitik duyarlılık 1.0 mU/ml ve kalibrasyon üst sınırı 200 mU/ml olarak bildirilmiştir.

3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı.

Çalışmada istatistiksel değerlendirmeler yapılırken veri sayısının yeterli olduğu ve dağılımın düzgün olduğu değerler analiz edilirken parametrik testler; dağılımın düzgün olmadığı verilerde ise parametrik olmayan testler kullanıldı. Prematüre bebeklerin doğum ağırlıkları ve doğum haftaları için standart sapmalar verilirken, IGF-1, VEGF ve EPO değerlerinin dağılımı düzgün olmadığından ortanca değerler verildi. Büyüme faktörleri ile korelasyon hesaplarken Pearson korelasyon testi kullanıldı.

PR olan ve PR olmayan grupların kendi aralarında karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.7. Hastaların demografik özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen 93 bebeğin 49 (%52.7)'u kız ,44 (% 47.3)'ü ise erkektir (Tablo 2).

Tablo 2. Prematüre bebeklerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Bebek sayısı	%
Erkek	44	47.3
Kız	49	52.7
Toplam	93	100.0

Muayene edilen 93 prematürenin doğum haftası ortalaması 30.64 hafta (minimum 25, maksimum 36 haftadır). Hastaların ortalama doğum ağırlığı 1497.8 gr, maksimum doğum ağırlığı 2300 gr, minimum doğum ağırlığı 820 gr'dır (Tablo 3).

Tablo 3. Prematüre bebeklerin doğum haftalarının ve doğum ağırlıklarının dağılımı

	Bebek sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma (SD)
Gestasyonel hafta	93	25	36	30.64	2.40
Doğum ağırlığı (gr)	93	820	2300	1497.8	364.544

3.8. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya alınan bebeklerin yakınlarına hasta bilgilendirme formu (Ek 3) verilerek hasta onam formu (Ek 4) alındı. Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'na başvurularak 09.2010. 0087 protokol nolu etik kurul onayı alındı (Ek 5).

4. BULGULAR

Çalışmamızda dahil edilen 93 prematüre bebekten 57 (% 61.3)'sinde PR saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Prematüre bebeklerde PR saptanma oranı

PR	n	%
Yok	36	38.7
Var	57	61.3
Total	93	100.0

Hastaların 23 (% 40.4)'ünde evre 1.27 (%47.4)' sinde evre 2.7 (%12.3)'sinde ise evre 3 PR saptanmıştır. Bunların 4 eşik hastalık gelişmiştir. Hastalarda evre 4 ve evre 5 PR gelişen hasta saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. PR saptanan hastalarının evrelere göre dağılımı

PR evresi	n	%
Evre 1	23	40.4
Evre 2	27	47.4
Evre 3	Eşik olan 4	12.3
	Eşik olmayan 3	
Toplam	57	100

Çalışmamıza alınan 93 bebeğin IGF-1 ölçümleri yapıldığında; IGF-1 kitinin < 15 ng/ml değerlerini ölçmemesinden dolayı sadece 38 bebeğin değeri ölçülebilmektedir. Ölçülebilen bebeklerin ortalama serum IGF-1 değerleri 23.2 ng/ml olarak bulunmuştur (18.6-40 ng/ml, Tablo 6).

Tablo 6. Prematüre bebeklerde serum IGF-1 değerleri

PR	Minimum	Maksimum	Ortanca
IGF-1 (ng/ml)	18.6	40	23.20

Çalışmamızda PR grubundaki hastaların ortalama serum IGF-1 düzeyleri 21.50 ng/ml (18.6 - 39 ng/ml) iken, PR olmayan grupta 24.60 ng/ml (18.7- 40 ng/ml) idi. IGF-1 düzeyleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (P=0.222, Tablo 7).

Tablo 7. PR olan ve PR olmayan bebeklerde IGF-1 değerleri

IGF-1						
	n	Minimum (ng/ml)	Maksimum (ng/ml)	Ortanca (ng/ml)	SD	P*
PR olan	21	18.60	39	21.50	4.67	0.222
PR olmayan	17	18.70	40	24.60	5.38	
Toplam	38					

* Mann-Whitney U testi

Çalışmamıza alınan 93 bebekten 11 tanesinin kan örnekleri VEGF ölçülmesi için yeterli değildi. 10 hastanın 2 kez ölçülen VEGF değerleri birbirlerinden çok farklı olduğu için istatistik sonuçlarının etkilenmemesi açısından sözü edilen 21 hasta çalışmadan çıkarıldı. Ölçülen bebeklerin ortalama serum VEGF değerleri 985.45 pg/ml olarak bulunmuştur. Serum VEGF minimum değeri 182.57 pg/ml, maksimum değeri ise 2839.25 pg/ml olarak ölçülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8. Prematüre bebeklerde serum VEGF değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortanca
VEGF (pg/ml)	182.57	2839.25	985.45

Çalışmamızda PR grubundaki hastaların ortalama serum VEGF düzeyleri 939.12 pg/ml (182.57 – 2191.95 pg/ml) iken, PR olmayan grupta 1032 pg/ml (229.98 – 2389.25 pg/ml) idi. Mann-Whitney U testi kullanılarak VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (P=0.519, Tablo 9).

Tablo 9. PR olan ve PR olmayan bebeklerin VEGF değerleri

	n	VEGF				P*
		Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)	Ortanca (pg/ml)	SD	
PR olan	45	182.5	2191.95	939.12	5.2113	0.519
PR olmayan	27	229.98	2389.25	1032	5.3247	
Toplam	72					

* Mann-Whitney U testi

Çalışmamızda 93 bebeğin EPO değeri ölçülebilmıştır. Ortanca serum EPO değerleri 6.07 mU/ml (2 - 90 mU/ml) olarak ölçülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10. Prematüre bebeklerde serum EPO değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortanca
EPO (mU/ml)	2	90	6.07

Çalışmamızda RP grubundaki hastaların ortanca serum EPO düzeyleri 5.46 mU/ml (2.40 – 90.20 mU/ml) iken, PR olmayan grupta 6.66 mU/ml (3.25 – 35.40 mU/ml) idi. Mann-Whitney U testi kullanılarak EPO düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (P=0.066, Tablo 11).

Tablo 11. PR olan ve PR olmayan bebeklerde EPO değerleri

		EPO				p*
	n	Minimum	Maksimum	Ortanca	SD	
		(mU/ml)	(mU/ml)	(mU/ml)		
PR olan	57	2.40	90.20	5.46	1.27	0.066
PR olmayan	36	3.25	35.40	6.66	7.12	
Toplam	93					

* Mann-Whitney U testi

Çalışmamızda ölçülen büyüme faktörleri ile demografik özellikler arasındaki ilişki incelendiğinde; serum IGF-1 değerleri ile cinsiyet ($p=0.380$), doğum haftası ($p=0.464$) ve doğum ağırlığı ($p=0.618$), serum VEGF değerleri ile cinsiyet ($p=0.169$), doğum haftası ($p=0.548$), ve doğum ağırlığı ($p=0.173$), serum EPO değerleri ile cinsiyet ($p=0.402$), doğum haftası ($p=0.765$) ve doğum ağırlığı ($p=0.718$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışma grubunda ölçülen büyüme faktörlerin ile demografik özellikler arasındaki ilişki

Hasta grubu	IGF-1	VEGF	EPO
Doğum haftası	0.464	0.548	0.765
Doğum ağırlığı	0.618	0.173	0.718
Cinsiyet	0.380	0.169	0.402

*Spearman korelasyon testi

Çalışmamızda ölçülen büyüme faktörlerinin prematüre bebeklerde birbirleriyle olan ilişkisi değerlendirildiğinde; serum IGF-1 değeri ile VEGF ($p=0.937$) ve EPO arasında ($p=0.241$) anlamlı ilişki bulunmazken, serum EPO değeri ile VEGF arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p=0.037$, $r = -0.25$, Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma grubunda büyüme faktörlerinin birbirleriyle ilişkisi

	IGF-1	VEGF	EPO
IGF-1	---	0.937	0.241
VEGF	0.937	---	0.037
EPO	0.241	0.037	---

* Spearman korelasyon testi

Çalışmamızda PR olan hastalarda eşik hastalığı saptanan ve saptanmayan hastaların büyüme faktörleri karşılaştırıldığında; serum IGF-1 (P=0.964), serum VEGF (p=0.833) ve EPO (p=0,806) değerleri ile eşik hastalık arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Prematüre bebeklerde eşik hastalığının varlığı ile büyüme faktörleri arasındaki ilişki

IGF-1 (ng/ml)					VEGF (pg/ml)			
PR	Min.	Mak.	Ort.	P*	Min.	Mak.	Ort.	P*
Eşik olan	23.40	23.40	23.40	0.964	702.2	1502.6	939.1	0.833
Eşik olmayan	18.60	39	21.40		182.5	2191.9	956.2	
EPO (mU/ml)								
PR	Min.	Mak.	Ort.	P*				
Eşik olan	3	90	6.55	0.806				
Eşik olmayan	2.40	34.40	5.46					

Min.=Minimum, Mak.=Maksimum, Ort.=Ortanca * Mann-Whitney U testi

Olası risk faktörlerinin PR gelişimi üzerine etkisi tek değişkenli analizde χ^2 testi ile incelendiğinde, oksijen tedavisi (p=0.0001), transfüzyon (p=0.0001), intraventriküler kanama (p=0.004), apne (p=0.005), hiperkapni (p=0.005), hipokapni (p=0.0001), asidoz (p=0.0001), sepsis (p=0.012) ve aneminin (p=0.0001) PR gelişimi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 15).

Tablo 15 . Prematüre bebeklerde PR ve Risk faktörleri ile ilişkileri

Risk faktörleri	Bebek sayısı	PR gelişen bebek sayısı	p [†]
Erkek cinsiyet	44	26	0.228
Kız cinsiyet	49	31	0.063
Oksijen tedavisi	60	45	0.0001
Süpfaktan	29	28	0.895
Ventilatör tedavisi	32	29	0.895
Transfüzyon	9	8	0.0001
İntraventriküler kanama	3	3	0.004
Apne	53	39	0.005
Hipoksi	30	26	0.508
Hiperkapni	18	18	0.005
Hipokapni	24	7	0.0001
Asidoz	11	11	0.0001
Sepsis	24	19	0.012
Anemi	12	11	0.0001
Çoğul gebelik	12	7	0.0001

† χ^2 Testi

PR gelişmeyen ve gelişen bebekler karşılaştırıldığında risk faktörlerinden doğum haftası (32.22 ± 1.49 ; 29.64 ± 2.34 , $p=0.0001$), doğum ağırlığı (1678.1 ± 326.03 ; 1383.9 ± 343.33 , $p=0.0001$), oksijen tedavi süresi (2.47 ± 3.49 ; 20.77 ± 2.42 , $p=0.0001$), %40 oksijen tedavi süresi (0.80 ± 1.60 ; 10.50 ± 16.42 , $p=0.0001$) ve mekanik ventilatörde kalma süresi (0.19 ± 0.85 ; 7.84 ± 14.10 , $p=0.0001$) açısından iki grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. PR olan ve olmayan bebeklerde doğum haftası, doğum ağırlığı, oksijen tedavi süresi, %40 oksijen tedavi süresi, ventilatörde kalma süresi, IGF-1, VEGF ve EPO'nun karşılaştırılması

	PR	Ortalama	SD	p [†]
Doğum haftası	Olmayan	32.22	1.494	0.0001
	Olan	29.64	2.341	
Doğum ağırlığı (gr)	Olmayan	1678.1	326.033	0.0001
	Olan	1383.9	343.229	
Oksijen tedavi süresi (gün)	Olmayan	2.472	3.492	0.0001
	Olan	20.771	2.425	
%40 oksijen tedavi süresi (gün)	Olmayan	0.805	1.600	0.0001
	Olan	10.508	16.429	
Ventilatörde kalma süresi (gün)	Olmayan	0.194	0.855	0.0001
	Olan	7.842	14.100	
IGF-1	Olmayan	24.752	7.120	0.222
	Olan	23.161	4.670	
VEGF	Olmayan	1086.2	532.4	0.519
	Olan	1009.8	521.1	
EPO	Olmayan	9.137	5.386	0.066
	Olan	9.055	1.270	

† Mann-Whitney U testi

Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler lojistik regresyon analizinde incelendiğinde ise yalnızca doğum ağırlığı ($p=0.002$), doğum haftası ($p=0.047$), oksijen tedavi süresi ($p=0.047$), %40 oksijen tedavisi ($p=0.035$) ve hiperkapni ($p=0.044$) PR gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

5. TARTIŞMA

PR, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerin, damarlanmış ve damarlanmamış retina sınırında, yeni retina damarlarının normal olmayan gelişimi ile karakterize hastalıktır. PR, gelişmiş ve gelişmekte olan dünyada güncel tedavi yöntemlerine rağmen çocuklarda körlüğün en önemli sebebidir (29,60,61).

PR insidansı, yurt dışında yapılan çalışmalarda %27.4 ile %65.8 arasında olup, bu oran tarama protokolüne dahil edilen hastaların doğum ağırlığı ve haftasına göre değişebilmektedir (62,63). Palmer ve ark. (62) 1251 gr altında 4099 preterm bebeğin PR oranı %65 olarak bulmuştur. Aynı çalışmada PR görülme oranı 750 gr'nin altındaki bebeklerde %90, 750-999 gr arasındaki bebeklerde %78, 1000-1250 gr arasındaki bebeklerde %47 iken 1500 gr'nin üstündeki bebeklerde bu oranın %10'a düştüğü bildirilmiştir. Kliniğimizde yapılmış bir çalışmada 24 ile 37 gestasyonel hafta arasında olan 801 bebeğin PR insidansı %33.6 olarak bulunmuştur (64). Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative (ETROP) grubunun, 1251 g'nin altındaki 6998 bebek ile yaptığı çalışmada, PR görülme oranı, 27 hafta ve altında doğan bebeklerde %89, 28-31 haftalık bebeklerde %51.7, 32 hafta ve üstünde doğan bebeklerde ise %14.2 olarak bildirilmiştir (63).

Bizim çalışmamızda muayene edilen 93 prematüre bebekten 57 (%61.3)'sinde PR saptanmıştır. Çalışmamızdaki PR insidansını yüksek bulmamızın sebebi çalışmaya dahil edilen bebeklerin gestasyonel haftasının diğer çalışmalardakine göre daha düşük olması olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki PR insidansı yurt dışındaki insidans ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Palmer ve ark. (62), retinopatili bebeklerin %25.2'sinin evre 1, %21.2'sinin evre 2, %18.3'ünün evre 3, %35.3'ünün evre 4-5 olduğunu bildirmişlerdir. Altunbaş ve ark. (65) bu oranları sırayla %36, %28, %32 ve %4 olarak bildirmiştir. Öner ve ark.'nın (66) çalışmasında ise doğum ağırlıkları 640 ile 3900, doğum haftaları 26 ile 37 arasında değişen 306 prematüre

bebekten PR gelişen 64 bebeğin evrelere göre dağılımına bakıldığında 49 tanesinin (%76.5) evre 1, 13'ünün (%20.3) evre 2, 2'sinin (%3.2) evre 4-5 PR'ye sahip olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda PR gelişen 57 bebekten % 40.4'ünde evre 1, %47.4'ünde evre 2, %12.3'ünde ise evre 3 PR saptanmıştır. PR gelişen bebeklerde evre 4A, 4B ve evre 5 gelişen hasta saptanmamıştır.

PR gelişimindeki olası rolü açısından bu güne kadar pek çok risk faktörü araştırılmış, ancak doğum ağırlığı ve doğum haftası dışındaki faktörlerin PR gelişimindeki rolü tam olarak belirlenememiştir.

Bizim çalışmamızda, risk faktörleri tek değişkenli analizde (χ^2 testi) incelendiğinde oksijen tedavisi, transfüzyon, intraventriküler kanama, apne, hipokapni, asidoz, sepsis, çoğul gebelik ve aneminin PR gelişimi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PR gelişmeyen ve gelişen bebekler karşılaştırıldığında risk faktörlerinden doğum haftası, doğum ağırlığı, oksijen tedavi süresi, %40 oksijen tedavi süresi ve mekanik ventilatörde kalma süresi açısından iki grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler lojistik regresyon analizinde incelendiğinde ise yalnızca doğum ağırlığı, doğum haftası, oksijen tedavi süresi, %40 oksijen tedavisi ve hiperkapni PR gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PR gelişiminden sorumlu tutulan olası risk faktörleri ile ilgili çok sayıda çalışmada pek çok maternal, perinatal ve postnatal faktör PR'deki rolü açısından irdelenmiş ve farklı çalışmalarda farklı faktörler PR ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur (36,38). Bununla birlikte risk faktörlerinin birçoğu eş zamanlı olarak aynı bebekte bulunabildiği için hangisinin diğerlerinden bağımsız olarak retinopatiye neden olduğu anlaşılamamaktadır.

Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmalardan birinde doğum ağırlığı 1500 gram ve altında olan 402 bebek üzerinde olası 38 risk faktörü araştırılmış ve çok değişkenli analizde 10 faktör bağımsız olarak PR ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörlerden, düşük doğum ağırlığı,

düşük doğum haftası, 7 günden uzun süreli ventilasyon, yüksek hacimde kan transfüzyonu ve sürfaktan tedavisi PR insidansında artışla, nekrotizan enterokolit, maternal preeklampsi, antenatal betametazon tedavisi, vitamin E ve fototerapi PR insidansında azalma ile ilişkili bulunmuştur (67).

Bir başka çalışmada, doğum ağırlığı 1500 gr'nin altında olan 115 prematüre bebekte PR gelişiminde etkili olabilecek risk faktörleri (doğum ağırlığı, doğum haftası, çoğul gebelik, doğum şekli, Apgar skorları, cinsiyet, respiratuar distres sendromu, mekanik ventilatör süresi, oksijen tedavi süresi, hastanede kalış süresi, sürfaktan tedavisi, bronkopulmoner displazi) ve olası koruyucu faktörler (kontrollü oksijen tedavisi, antenatal steroid kullanımı, eritropoetin, vitamin E ve anne sütü ile beslenme) değerlendirilmiş ve bu çalışmanın sonucunda ileri prematürelilik, çok düşük doğum ağırlığı, Apgar skoru, bronkopulmoner displazi, mekanik ventilatör tedavi süresi, uzamış oksijen tedavisi, sepsis ve hastanede yatış süresi anlamlı bulunurken, anne sütünün PR açısından koruyucu olduğu sonucuna varılmış (68).

PR ile ilişkili risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmaların vardığı ortak nokta PR'nin hasta ve küçük bebeklerin hastalığı olduğudur. Bizim çalışmamızda da düşük doğum ağırlığı ve haftası diğer çalışmalarda olduğu gibi anlamlı bulunmuştur.

Prematüre retinopatisinde IGF-1 :

IGF-1 retina damarlarının normal gelişimi için önemlidir. IGF-I'in oküler vasküler endotelial hücreler üzerinde mitojenik ve farklılaştırıcı etkileri mevcuttur. Ayrıca retinal endotel hücreleri üzerinde anjiyogenik faktör olarak da etki gösterebilmektedir (69). Fare ROP modelinde IGF-1'in PR'nin her iki fazında kritik rol aldığı gösterilmiş ve bu bulgu klinik sonuçlarla desteklenmiştir.

IGF-I'in anjiyogenezi arttırmada VEGF ile sinerjistik olarak etki ettiği gösterilmiştir. Retinal endotelial hücrelerde, maksimum VEGF aktivasyonu için yüksek IGF-I düzeylerine ihtiyaç duyulur ve aynı zamanda endotelial hücre proliferasyonu için de yüksek IGF-1

düzeyleri gereklidir. Preterm bebeklerdeki düşük IGF-I düzeyleri PR gelişim riskinde artış ile ilişkili olup, kötü vasküler gelişim ve büyük bir avasküler retina alanı oluşumu ile de ilişkilidir.

Hikino ve ark. (70) serum IGF-I düzeylerinin preterm bebeklerde fiziksel büyümeyi etkilediğini bildirmiştir. Çalışmada 81 bebek gestasyonel yaşlarına göre 3 farklı gruba ayrılmıştır (grup 1 = 24-27 gh, grup 2 = 28-32 gh, grup 3 = 32-34 gh). Bebeklerden periferik venöz kan örnekleri doğum esnasında ve doğumdan bir kaç ay sonra alınıp ölçüm yapılmıştır. IGF-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Doğum anındaki IGF-1 değerlerinde üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Üçüncü ay örneklerinde ise grup 1’de IGF-1 düzeyi düşük olarak saptanırken, grup 2 ve 3 ise IGF-1 düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Grup 1 ile grup 2 ve 3 arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda doğum anındaki ölçülen IGF-1 değerleri ile PR gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hellström ve ark.’nın (4) yaptığı çalışmada 32 gestasyonel yaştaki 84 prematüre bebeği incelemişlerdir. Hastaneden taburcu olana kadar bebeklerden haftalık periferik venöz kanları alınarak IGF-1 seviyelerine bakılmış ve evre 3 PR olan bebeklerde ortalama IGF-1 düzeyi 25 ± 2.4 ng/ml düzeyinin altında saptanmıştır. Evre 1 ve evre 2 PR olan grupta ile bu değerler 29 ± 1.7 ng/ml, PR olmayan grupta ise 33 ± 1.7 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışma IGF-1 düzeyinin PR gelişimini öngörmek için uygun bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda sadece doğum anındaki IGF-1 değerleri ölçüldüğü için, IGF-1 düzeylerinin doğum sonrası haftalık olarak ölçülüp verilerin ortalamalarının değerlendirildiği Hellström çalışması ile karşılaştırılması uygun değildir. Doğum anındaki IGF-1 düzeylerine dayanarak PR gelişiminin öngörülebilmesi güçtür, çünkü IGF-1 değerleri kilo alımı ile ve

beslenme ile değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle kordon kanındaki IGF-1 değil, takip kanlarında ki IGF-1 daha kıymetlidir.

Çalışmamızda diğer çalışmalarda kullanılan daha yüksek hassasiyete sahip olan ELISA yönteminden farklı olarak kemilüminesans yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemle sadece 15 ng/ml üzerindeki değerler ölçülebilmektedir ve bu nedenle çalışmamıza sadece ölçümelerini yapabildiğimiz 38 hastanın IGF-1 değerleri verilmiştir.

Villegas ve ark.'nın (71) yaptığı çalışmada 1500 gr ve 32 gestasyonel hafta altındaki 74 bebek incelenmiştir. Bebeklerin ilk PR muayenesi postnatal 4. ile 6. haftalar arasında yapılmış aynı zamanda o sırada periferik venöz kan örnekleri de alınmıştır. VEGF ve IGF-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. PR olan ve olmayan gruplar arasında VEGF ve IGF-1 değerlerinde anlamlı bir fark saptanmıştır. PR olan grupta ortalama IGF-1 değeri 9.17 ng/ml olarak saptanmış, PR olmayan grupta ise bu değer 24.07 ng/ml olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda PR grubundaki hastaların ortanca serum IGF-1 düzeyleri 21.50 ng/ml (18.6 - 39 ng/ml), PR olmayan grupta ise 24.60 ng/ml (18,7 - 40 ng/ml) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda doğum anındaki IGF-1 düzeyleri ölçüldüğü için, IGF-1 düzeylerinin doğumdan sonraki altıncı haftalarda bakılan verilerin ortalamalarının değerlendirildiği Villegas çalışması ile karşılaştırılması uygun değildir. Ayrıca Villegas çalışmasında PR olan grupta ortalama VEGF düzeyi 708.3 pg/ml olarak, PR olmayanlarda ise 510.81 pg/ml olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise PR grubundaki hastaların ortanca serum VEGF düzeyleri 939.12 pg/ml (182.5 – 2191.95 pg/ml), PR olmayan grupta ise 1032 pg/ml (229.98 – 2389.25 pg/ml) olarak bulunmuştur. Villegas çalışmasındaki VEGF değerleri 4. ve 6. haftadaki değerler olduğu için bizim çalışmamızdaki doğum anındaki VEGF değerleriyle karşılaştırmak uygun değildir.

Perez ve ark.'nın (72) yaptığı çalışmada 32 gestasyonel hafta altında ve 1500 gr altında 74 bebek incelenmiş ve serum IGF-1 düzeyi doğumdan itibaren haftalık olarak takip

edilmiştir. Bu çalışmada doğumdaki gestasyonel yaştan bağımsız olarak, postpartum üçüncü haftada bakılan IGF-1 değerlerinin 30 ng/ml değerine eşit olması halinde, PR gelişimi %90 sensitivite ile öngörülebilmektedir. Çalışmamızda PR grubundaki hastaların ortalama serum IGF-1 düzeyleri 21.50 ng/ml (18.6 - 39 ng/ml), PR olmayan grupta ise 24.60 ng/ml (18.7 - 40 ng/ml) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda doğum anındaki IGF-1 düzeylerine bakıldığı için Perez çalışmasındaki haftalık bakılan IGF-1 değerleri ile karşılaştırmak uygun değildir.

Köksal ve ark.'nın (73) yaptığı çalışmada, 34 gestasyonel hafta altında 33 bebek incelenmiş ve IGF-1 değerleri doğumdan itibaren hastalar taburcu olana kadar haftalık olarak ölçülmüştür. PR grubundaki ortalama serum IGF-1 değerleri 37,4 ng/ml olarak bulunmuş, PR olmayan grupta ise bu değerler 50 ng/ml olarak saptanmış ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda PR grubundaki hastaların ortalama serum IGF-1 düzeyleri 21,50 ng/ml (18.6 - 39 ng/ml), PR olmayan grupta ise 24.60 ng/ml (18.7 - 40 ng/ml) olarak bulunmuştur. Köksal ve ark.'nın çalışmasında ki ortalama IGF-1 düzeyleri haftalık olarak ölçüldüğü için bizim çalışmamızda doğum anında bulduğumuz IGF-1 düzeyleri ile karşılaştırmak uygun değildir.

Prematüre retinopatisinde VEGF:

VEGF endoteliyuma özgül bir mitojendir ve özellikle hipoksik koşullar altında etki eden en önemli oküler anjiyogenik faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir (74,75).

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) embriyogenez sırasındaki normal anjiyogenezisde ve doğum sonrasında patolojik koşullarda retinanın anormal neovaskülarizasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. VEGF geni oksijen basıncına duyarlıdır, hipoksi durumunda VEGF transkripsiyonu uyarılırken, hiperoksi ise genel olarak VEGF transkripsiyonunu azaltmaktadır. Retinal gelişim metabolik ihtiyaçta artışa neden olur ve gelişmekte olan retinal damarların önünde lokal rölatif (fizyolojik) bir hipoksi oluşur. Oksijen bağımlı VEGF, vasküler gelişimin bütün evrelerinde rol oynar.

Term bebeklerde doğumdan sonra ilk haftalarda serum VEGF düzeyleri 200-450 pg/ml arasında değişir ve sonraki aylarda erişkin düzeylerine (10-110 pg/ml) ulaşır (76).

Preterm bebeklerde hayatın ilk haftasında plazma VEGF düzeyleri (48 pg/ml, SD 6) düşük olarak saptanmıştır (77).

Literatürde PR hastalarında serum VEGF düzeyini araştıran iki çalışma bulunmaktadır. İlk çalışmada Prezmko ve ark. (78) 32 gestasyonel hafta öncesinde doğmuş ve 1500 gr altında olan 128 hastanın doğum sonrası 2. 3. ve 4. haftalarda periferik venöz damarlardan kan alınarak serum VEGF seviyelerini ELISA yöntemi ile incelemiştir. Bu çalışmada PR nedeni ile tedavi olan grupta serum VEGF düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmış ve doğumdan sonraki 20. günde VEGF değeri düşüklüğünün ileri PR gelişim riskini tahmininde yararlı olabileceği gösterilmiştir.

Pieh ve ark. (79) 32 hafta altında 63 preterm bebek üzerinde yapmış olduğu ikinci çalışmada ise; bebeklerden doğumdan sonra beşinci günden itibaren 15 haftaya kadar veöz kanları alarak VEGF düzeyine bakmışlardır. PR olan ve olmayan gruplarda VEGF düzeyleri karşılaştırmışlar, PR grubunda ortalama plazma VEGF düzeyi 904 pg/ml (142 - 2349 pg/ml) olarak ölçülmüşken, PR olmayan grupta ise ortalama plazma VEGF düzeyi 658 pg/ml (49 - 2152 pg/ml) olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda PR grubundaki hastaların ortalama serum VEGF düzeylerini 939.12 pg/ml (182.5 – 2191.95 pg/ml), PR olmayan grupta ise 1032 pg/ml (229.98 – 2389.25 pg/ml) olarak bulunmuştur. Pieh çalışmasında ki haftalık olarak ölçülen VEGF ortalama düzeylerini bizim çalışmamızda ki doğum anındaki bulduğumuz VEGF düzeyleri ile karşılaştırmak uygun değildir. Bizim çalışmamızda VEGF düzeyleri PR olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu bulgular bize doğum anında ölçülen serum VEGF değerlerinin PR gelişimini ön görme konusunda yardımcı olamayabileceğini göstermektedir. Muhtemelen PR gelişen

bebeklerde VEGF değerleri oksijen maruziyetine sekonder olarak düşmekte ve PR gelişimine katkıda bulunmaktadır. Yukarıda bahsedilen Prezmko çalışmasının sonuçları da bu hipotezi desteklemektedir.

Sonmez ve ark. (80) PR evresi 4 olan (12 vasküler olarak aktif ve 10 vasküler olarak inaktif) 22 gözden alınan vitreus örneklerini incelemiştir. Konjenital katarakt cerrahisi uygulanan 5 gözün vitreus örneklerini ise kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Vitreus örneklerinde ki VEGF düzeylerini bu 3 grup arasında karşılaştırmışlar ve vasküler olarak aktif gözler ve vasküler olarak inaktif gözlerin vitreus örneğinde ki VEGF düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak bulmuşlar ayrıca en yüksek VEGF düzeyini vasküler olarak aktif olan gözlerde bulmuşlardır (3454 pg/ml).

Raul ve ark. (81) 32 gestasyonel hafta altında olan ve evre 5 PR olan 16 bebeğin vitrektomi sırasında vitreus, subretinal, aköz humör ve plazma VEGF düzeylerini incelemiştir. Evre 5 PR hastalarında intraoküler VEGF düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Evre 5 PR hastalarındaki plazma VEGF düzeyi kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Prematüre retinopatisinde EPO :

Eritropoietin, hemotopoetik etkilerine ilave olarak Endotelin-I salınımını arttırmakta ve anjiyogenezi uyarmaktadır (22). Güncel çalışmalar EPO'nun retina üzerinde nöroprotektif ve angiogenik etkileri olduğunu göstermektedir. Fare modellerinde, retinadan salınan EPO'nun baskılandığı hiperoksi fazında, ekzojen EPO verilmesinin retinadaki damar kaybını ve patolojik proliferasyonu önlediği, hipoksi fazında ise EPO düzeyinin yükselmesinin retinada patolojik proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir (25).

Bierer ve ark. (82) 32 gestasyonel hafta altında ve doğum ağırlığı 1000 gr altında 8 preterm bebeğin doğumdan 4. günden itibaren 2 hafta arayla kan örnekleri almışlar ve serum EPO düzeyi 26 ± 11 mU/ml olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda preterm bebeklerde

ortalama serum EPO düzeyi 6.07 mU/ml olarak saptanmıştır. Bierer çalışmasındaki EPO değerlerini bizim çalışmamızdaki doğum anındaki EPO değerleri ile karşılaştırmak uygun değildir . Çünkü Bierer çalışmasında sadece 8 hasta almış ve doğumdan sonra 2 hafta aryla EPO düzeyine bakmıştır.

Sato ve ark.'nın (83) yapmış oldukları bir çalışmada evre 4 PR olan bebeklerden alınan vitreus örneklerinde, VEGF ve EPO düzeylerini yüksek olarak bulmuşlar ve PR patogeneğinde VEGF ve EPO'nun etkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada vitreus EPO düzeyi 601.9 mU /ml olarak bulunmuştur.

PR olan ve PR olmayan bebeklerde büyüme faktörü düzeylerini karşılaştırdığımızda; IGF-1 (0.222), VEGF (0.519) ve EPO (0.066) seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada doğum anında kordon kanındaki büyüme faktörü seviyeleri incelenmiştir. İlerleyen dönemde bu bebeklerde serumdaki büyüme faktör seviyelerinde farklılık oluşması beklenmektedir.

Bizim çalışmamızda, preterm bebeklerde büyüme faktörleri ile demografik özellikler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Büyüme faktörleri ile doğum haftası, cinsiyet ve doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Büyüme faktörleri ve PR risk faktörleri arasındaki ilişkiyi inceleyen sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma, Hellström ve ark.'nın yaptığı çalışmanın bir parçası şeklindedir. Hellström ve ark. (4) 24 ile 32 gestasyonel hafta arasında 84 preterm bebek incelemişler, postmenstrual 33. haftada IGF-1 33 ng/ml altında düşüklüğünün PR, intraventricüler hemoraji, nekrotizan enterokolit ve bronkopulmoner displazi riskini artırdığını göstermişlerdir.

Bilindiği gibi VEGF ve EPO düzeylerinin PR'nin 1. fazda azalması ve 2. fazda artması PR progresyonunu arttırmaktadır. Çalışmamızda, kordon kanında bu iki büyüme faktörlerinin

birbirleri arasındaki ilişki incelendiğinde VEGF ve EPO düzeyleri arasında ters orantılı olarak anlamlı bir korelasyon saptadık ($p=0.037$). Literatüre baktığımızda doğum anında VEGF ve EPO seviyelerini karşılaştıran makale bulunmamaktadır.

Daha önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamız, PR olan bebeklerde IGF-1, VEGF ve EPO düzeylerinin hem birbirleri ile hem de PR ve risk faktörleri ile karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Bununla beraber sadece kordon kanı değerleri elimizde bulunduğundan, büyüme faktörleri ve PR gelişimi ve risk faktörleri ile anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. İlerleyen dönemlerde PR gelişimini açıklayacak çalışmalar açısından, çok değişkenlik gösteren ve oldukça geniş bir dağılım aralığına sahip olan büyüme faktörleri değerleri için bizim kordon kanı seviyelerimiz karşılaştırma açısından faydalı olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda muayene edilen 93 prematüre bebekten 57'sinde (%61,3) PR saptanmıştır.
2. Çalışmamızda, risk faktörleri tek değişkenli analiz ile (χ^2 testi) incelendiğinde oksijen tedavisi, transfüzyon, intraventriküler kanama, apne, hipokapni, asidoz, sepsis, çoğul gebelik ve aneminin PR gelişimi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
3. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler lojistik regresyon analizinde incelendiğinde ise yalnızca doğum ağırlığı, doğum haftası, oksijen tedavi süresi, %40 oksijen tedavisi ve hiperkapni PR gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
4. Çalışmamızda 38 bebeğin ortanca serum IGF-1 değerleri 23.2 ng/ml (18.6 - 40 ng/ml) olarak bulunmuştur.
5. Çalışmamızda PR grubundaki hastaların ortanca serum IGF-1 düzeyleri 21.50 ng/ml (18.6 - 39 ng/ml), PR olmayan grupta ise 24.60 ng/ml (18.7 – 40 ng/ml) olarak bulunmuştur. Bu iki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
6. Çalışmamızda PR grubundaki hastaların ortanca serum VEGF düzeyleri 939.12 pg/ml (182.5 – 2191.95 pg/ml), PR olmayan grupta ise 1032 pg/ml (229.98 – 2389.25 pg/ml) olarak bulunmuştur. Bu iki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
7. Çalışmamızda RP grubundaki hastaların ortanca serum EPO düzeyleri 5.46 mU/ml (2.40 – 90.20 mU/ml), PR olmayan grupta ise 6.66 mU/ml (3.25 – 35.40 mU/ml) olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
8. Çalışmamızda PR olan hastalarda eşik hastalığı saptanan ve saptanmayan hastaların serum büyüme faktörleri incelendiğinde, büyüme faktörü seviyeleri ile eşik hastalığı gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

9. Büyüme faktörlerinin birbirleriyle karşılaştırdığımızda; IGF-1 ile VEGF ve EPO arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, VEGF ve EPO arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. ($p=0.034$, $r= -0.25$).

10. Büyüme faktörleri ile PR risk faktörleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Sears J, Capone A. Chapter 19-Vascular Diseases-Retinopathy of Prematurity. Ed:Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Mosby, pp. 8.19.1-8.19.7, London, UK, 1999.
2. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1998;105:1628-1631.
3. Lois E. H. Smith. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:5177-82.
4. Hellström A, Engström E, Hård AL, Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. Pediatrics 2003;112:1016-1020.
5. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants; studies on the prophylaxis of the disease; the use of alpha tocopheryl acetate. Am J Ophthalmol 1949;32:1631-1637.
6. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Odell G, Driscoll JM Jr, Elliott JH, Payne J, Patz A. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. Pediatrics 1977;60:655-668.
7. Roth, AM. Retinal vascular development in premature infants. Am J Ophthalmol 1977;84:636-640.
8. Fielder AR, Moseley MJ, Ng YK. The immature visual system and premature birth. Br Med Bull 1988;44:1093-1118.
9. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T, Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:1217-1228.
10. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis 2007;10:133-140.
11. Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. Lancet Oncol 2002; 3: 298–302.
12. Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. J Cell Physiol 2000;183:1–9.
13. Langford K, Nicolaides K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. Hum Reprod 1998;13:1389-1393.
14. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Sjodell L, LeRoith D, Senger DR, Smith LE. Low IGF-I suppresses

VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:5804-5808.

15. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, Robinson G, Driver S, Bischoff J, Zhang B, Schaeffer JM, Senger DR. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999;5:1390-1395.

16. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, Knapp J, Kinose F, Daley D, Foley E, Smith RG, Schaeffer JM. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science* 1997;276:1706-1709.

17. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18: 4–25.

18. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995;1:1024-1028.

19. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, D'Amore. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:101-111.

20. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10457-10461.

21. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-1487.

22. Ribatti D, Vacca A, Roccaro AM, Crivellato E, Presta M. Erythropoietin as an angiogenic factor. *Eur J Clin Invest* 2003;33:891-6.

23. Smith LE. Through the eyes of a child: Understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177–5182.

24. Morita M, et al. HLF/HIF-2alpha is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *EMBO J* 2003;22:1134–1146.

25. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008;118:526–533.

26. Suk KK, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: A multiple regression model. *J AAPOS* 2008;12:233–238.

27. Chen J, Smith LE. A double-edged sword: Erythropoietin eyed in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2008;12:221–222.

28. Chen J, et al. Erythropoietin siRNA suppresses retinal neovascularization in a mouse model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1329-35.
29. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990;86:405-412.
30. Lois E.H. Smith Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Hormone & IGF Research* 2004;14:140–144.
31. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990;86:405-412.
32. Phelps, DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States-1979. *Pediatrics* 1981;67:924-925.
33. Kennedy J, Todd DA, Watts J, John E. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3 1/2 years pre- and postsurfactant. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:289-292.
34. Palmer, EA. The continuing threat of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1996;122:420-423.
35. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997;350:12-14.
36. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-178.
37. Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Hittner HM, Adams JM, Rudolph AJ. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:473-477.
38. Niwald A, Piotrowski A, Gralek M. Analysis of some of the possible neonatal risk factors of development of retinopathy of prematurity. *Klin Oczna* 2008;110:31-34.
39. Seibertha V, Linderkamp O. Risk Factors in Retinopathy of Prematurity. A Multivariate Statistical Analysis. *Ophthalmologica* 2000;214:131-135.
40. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity-a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:204–207.
41. Muñoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 498-504.

42. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40: 208-212.
43. Jalali S, Matalia J, Hussain A, Anand R. Modification of screening criteria for retinopathy of prematurity in India and other middle-income countries. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 966-968.
44. ICROP Committee for Classification of Late Stages ROP. An international classification of retinopathy of prematurity, II: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-912.
45. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.
46. 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;121:1684-1694.
47. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110-1118.
48. Gallo JE, Holmström G, Kugelberg U, Hedquist B, Lennerstrand G. Regressed retinopathy of prematurity and its sequelae in children aged 5-10 years. *Br J Ophthalmol* 1991;75:527-531.
49. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial for cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-479.
50. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial for cryotherapy for retinopathy of prematurity: one-year outcome-structure and function. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1408-1416.
51. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity. Final results from the multicentre trial of cryotherapy for reinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:311-318.
52. McNamara JA. Laser treatment for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1993;4:76-80.
53. Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2000;107:324-328.

54. Rezai KA, Elliott D, Ferrone PJ, Kim RW. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:621–626.
55. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28:831-838.
56. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Palmer EA, Robertson J, Summers CG, Trese MT, Tung B. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1996;103:595-600.
57. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:992-997.
58. Capone A Jr, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068-2070.
59. American Academy of Pediatrics Policy Statement. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001;108:809-811.
60. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats D. Childhood blindness. *J AAPOS* 1999;3: 26-32.
61. Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 716-722.
62. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, Tung B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98:1628-1640.
63. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: Findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
64. Akman I, Demirel U, Yenice O, Ilerisoy H, Kazokoğlu H, Ozek E. Screening criteria for retinopathy of prematurity in developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:931-937.
65. Altunbaş HH, Kır N, Ovalı T, Dağoğlu T. Prematüre retinopatisi: Klinik seyir ve risk faktörleri. *T Oft Gaz* 2002;32:286-290.
66. Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkılıç K, Çetin N. Prematüre retinopatisi: 2 yıllık takip sonuçlarımız. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005;27:104-109.
67. Seibertha V, Linderkamp O. Risk Factors in Retinopathy of Prematurity. A Multivariate Statistical Analysis. *Ophthalmologica* 2000;214:131-135.

68. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akisu M, Akkın C, Menteş J, Kültürsay N. Prematüre retinopatisi risk faktörleri ve koruyucu önlemler. *T Klin J Pediatr* 2003;12:1-8.
69. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth – promoting effects of insulin and insulin like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985;75: 1028-1036.
70. Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, Takahata Y, et al. Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of IGF-I and GH. *Pediatr Res* 2001;50:732-736.
71. Villegas-Becerril E, González-Fernández R, Perula-Torres L, Gallardo-Galera JM. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity (ROP). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:641-646.
72. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010; 99:519-525.
73. Nilgün Köksal, Hilal Özkan, Ahmet Özmen . Prematüre Retinopatisi ile Serum İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Güncel Pediatri* 2008; 6:47-52.
74. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974-3979.
75. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3158-3164.
76. Himeno W, Akagi T, Furui J, et al. Increased angiogenic growth factor in cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:127–132.
77. Lassus P, Ristimäki A, Ylikorkala O, et al. Vascular endothelial growth factor in human preterm lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1429–1433.
78. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1467-1475.
79. Pieh C, Agostini H, Buschbeck C, Krüger M, Schulte J. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie2 levels in plasma of premature infants: relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2008;92:689–693.
80. Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2008;115:1065-1070.
81. Velez-Montoya R, Clapp C, Rivera JC, Garcia-Aguirre G, Morales-Cantón V, Fromow-Guerra J, Guerrero-Naranjo JL, Quiroz-Mercado H. Intraocular and systemic levels of

vascular endothelial growth factor in advanced cases of retinopathy of prematurity. Clin Ophthalmol 2010;4:947-953.

82. Bierer R, Peceny MC, Hartenberger CH, Ohls RK. Erythropoietin concentrations and neurodevelopmental outcome in preterm infants. Pediatrics 2006;118:635-640.

83. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2009;116:1599-603.

8. EKLER

Ek 1. PR formu

ROP FORMU

HASTA NO:

PROTOKOL NO:

ADI-SOYADI:

CİNSİYET:

ADRES-TELEFON:

DOĞUM TARİHİ:

GEBELİK YAŞI:

DOĞUM AĞIRLIĞI:

SGA

AGA

LGA

BESLENME ŞEKLİ: AS AĞIRLIKLİ
FORTİFİYE AS
PRETERM FORMÜLA

İLK MUAYENE HAFTASI (GÖZ):

POSTKONSEPSİYONEL YAŞ:

OKSİJEN TEDAVİSİ: ALDI ALMADI

OKSİJEN TEDAVİ SÜRESİ:

%40 OKSİJEN TEDAVİSİ ALDIĞI SURE:

SÜRFİKTAN TEDAVİSİ: ALDI ALMADI

VENTİLATÖRDE KALMA SÜRESİ:

DİĞER RİSK FAKTORLERİ: EXCHANGE TRANSFUZYON
TRANSFUZYON

İVK

APNE

HİPOKSİ

HİPERKAPNİ

HİPOKAPNİ

ASİDOZ

SEPSİS

ANEMİ

ANTENATAL STEROİD KULLANIMI

ERKEN STEROİD KULLANIMI

E-VİTAMİNİ KULLANIMI

EPO KULLANIMI

ÇOĞUL GEBELİK

IŞIKTAN KORUNMA

Ek 2. Hasta muayene formu

Tarih: _____ **ZON** _____

SAĞ GÖZ **SOL GÖZ**

I II III I II III

12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12

4 1 11 11 11 11 1 1 11 11 1 1

10 2 10 10 10 10 2 2 10 10 2 2

9 3 6 6 6 6 3 3 3 3 3 3

8 4 8 8 8 8 4 4 4 4 4 4

7 5 7 7 7 7 5 5 5 5 5 5

6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6

EVRE (Saat kadranında)

0 Normal

1 Demarkasyon hattı

2 Ridge

3 Ekstaretilal proliferasyon

4 Parsiyel retina dekolmanı

4a Ekstramaküler

4b Maküler

5 Total retina dekolmanı

☐ Evre 4- 1- eksudatif 2- traksiyonel 3- kombine ☐

SAĞ GÖZ **SOL GÖZ**

12 12 12 12

ZONE III ZONE II ZONE I

3 3

9 9

6 6

ORA SERRATA

MAKÜLÜ **OPTİK S.**

DiĞER BULGULAR

☐ A Retina damarlarında dilatasyon, tortuosite artışı

☐ B İris damarlarında dilatasyon

☐ C Pupiller rijidite

☐ D Vitreus bulanıklığı

☐ E Hemoraji

Ön kamara derinliği	Lens Kalınlığı	Aksiyel uzunluk

Şaşıklık _____

Ön kamara derinliği	Lens Kalınlığı	Aksiyel uzunluk

Şaşıklık _____

Ek 3. Hasta bilgilendirme formu

ÇALIŞMANIN ADI:

Prematüre Retinopatisinde IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü), EPO (Eritropoietin) ve VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) Seviyeleri ve Risk Faktörleri ile İlişkisi.

Prematüre Retinopatisi hala erken doğan bebeklerde önemli bir göz sorunudur. Hastalığın ileri formları görme azalması gibi sonuçlar doğurabilir. Hastalar eğer erken muayene edilir ve tedavi edilirse görme kaybı önlenabilir. Bunun için PR bebeklere doğduklarından yaklaşık bir ay sonra göz muayanesi yapılması gereklidir. Yenidoğanın göz muayeneleri sulandırılmış göz damlaları kullanılarak bebeklerin göz bebekleri büyütüldükten sonra göz polikliniğinde mevcut olan ve gözün arka tarafını muayene etmeye yarayan ışıklı bir alet (indirek binoküler oftalmoskopi) kullanılarak yapılacaktır. Yapılacak işlemlerde kullanılan damlalar ateş yükselmesine, yüzde kızarıklığa ve solunum sıkıntısına neden olabilir. Bu çalışmada, aynı zamanda hastaların doğum anında rutin kontrolleri için alınacak olan kanlarının bir kısmı, bu hastalığın patogenezinde etkili olabilecek faktörlerin tespiti için kullanılacaktır. Muayene ve testler için herhangi bir ödeme yapmanız gerekmemektedir. Çalışmaya devam etmek istemediğiniz durumda çalışmadan çıkma hakkınız saklıdır. Çalışmaya katılan kişilerin ismi saklı tutulacaktır.

Ek 4. Hasta onam formu

ÇALIŞMANIN ADI:

Prematüre Retinopatisinde IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü), EPO (Eritropoietin) ve VEGF (Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü) Seviyeleri ve Risk Faktörleri ile İlişkisi.

HASTA ONAY FORMU

Araştırma hakkında verilmesi gereken hasta bilgilendirme formunu okudum. İstediğim zaman çocuğumu çalışmadan çıkarma veya çalışmaya sokmama hakkına sahip olduğumu biliyorum. Kendi isteğimle hiçbir baskı altında kalmadan çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Ebeveynin,

Adı Soyadı :

İmza:

Tarih:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı Soyadı :

İmza:



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

Sayı :B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/ 748
Konu :

16.12.2010

Sayın : Doç.Dr. Özlem ŞAHİN YENİCE

09.2010. 0087 protokol nolu “ Prematüre retinopati (PR)’sinde IGF-1 (İnsülin like Growth Factör), Eritropoietin (EPO) ve vasküler Endotelial Growth Factör (VEGF) seviyeleri ve risk faktörleri ile ilişkisi” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Değerlendirme Komisyonu
Başkanı

Ek 6. Hasta dökümü

No	Cinsiyet	Doğum Haftası	Doğum Ağırlığı	PR	Evre	Eşik	Tedavi
1	1	28	1060	1	2	0	0
2	0	36	1970	0	0	0	0
3	0	33	1450	0	0	0	0
4	0	34	1600	0	0	0	0
5	0	26	920	1	2	0	0
6	0	33	1250	0	0	0	0
7	0	28	900	1	2	0	0
8	1	31	1850	0	0	0	0
9	0	25	900	1	3	1	1
10	1	33	1700	1	1	0	0
11	1	30	1780	1	2	0	0
12	1	29	1460	1	2	0	0
13	1	30	1820	0	0	0	0
14	0	32	1885	1	1	0	0
15	1	27	970	1	2	0	0
16	0	30	1200	0	0	0	0
17	1	32	1540	1	1	0	0
18	1	29	900	1	2	0	0
19	1	33	1900	0	0	0	0
20	0	33	1850	0	0	0	0
21	1	30	1600	0	0	0	0
22	1	33	1900	1	1	0	0
23	0	32	2300	0	0	0	0
24	1	25	1090	1	3	1	1
25	0	26	960	1	2	0	0
26	0	33	1690	1	1	0	0
27	1	27	1210	1	2	0	0
28	1	33	1460	1	1	0	0
29	1	32	1800	0	0	0	0
30	0	31	1610	1	2	0	0
31	0	32	1750	1	1	0	0
32	1	30	1465	0	0	0	0
33	1	30	940	1	1	0	0
34	0	30	1020	1	1	0	0
35	1	32	2300	0	0	0	0
36	1	32	1200	0	0	0	0
37	0	32	1350	1	1	0	0
38	0	30	1900	1	2	0	0
39	1	32	1980	0	0	0	0

40	0	34	1730	0	0	0	0
41	0	31	1775	0	0	0	0
42	1	26	1000	1	3	1	1
43	1	31	1750	1	1	0	0
44	0	33	1300	1	1	0	0
45	1	32	1700	0	0	0	0
46	0	34	1400	0	0	0	0
47	1	35	1300	1	2	0	0
48	0	34	1600	0	0	0	0
49	0	31	1900	1	1	0	0
50	0	32	1800	0	0	0	0
51	0	32	1470	0	0	0	0
52	1	32	1400	1	1	0	0
53	0	31	1900	1	1	0	0
54	1	36	1450	0	0	0	0
55	1	32	1970	1	1	0	0
56	1	33	1950	0	0	0	0
57	1	33	1800	1	1	0	0
58	0	31	1360	1	2	0	0
59	1	29	850	1	3	1	1
60	0	32	2100	0	0	0	0
61	0	29	1450	1	2	0	0
62	1	27	1090	1	2	0	0
63	1	31	1300	0	0	0	0
64	1	31	1050	0	0	0	0
65	1	32	1900	0	0	0	0
66	1	30	1300	1	1	0	0
67	0	32	1400	0	0	0	0
68	1	31	1100	0	0	0	0
69	1	32	1400	1	2	0	0
70	0	28	820	1	2	0	0
71	1	32	2170	0	0	0	0
72	0	33	1800	0	0	0	0
73	0	28	1200	1	3	0	0
74	1	32	2050	0	0	0	0
75	0	28	1140	1	2	0	0
76	0	33	1570	0	0	0	0
77	1	29	1030	1	2	0	0
78	0	30	1560	0	0	0	0
79	1	30	1350	1	2	0	0
80	0	27	1020	1	2	0	0
81	0	28	1170	1	3	0	0
82	1	30	1780	1	2	0	0
83	1	31	1840	1	1	0	0

84	0	28	1650	1	2	0	0
85	1	29	1600	1	1	0	0
86	0	32	1900	1	1	0	0
87	1	31	1800	1	1	0	0
88	1	27	1350	1	3	0	0
89	0	27	1250	1	2	0	0
90	1	29	1400	1	2	0	0
91	1	28	1360	1	1	0	0
92	0	29	1200	1	2	0	0
93	0	28	1360	1	2	0	0

Ek 7. Bebeklerde serumda büyüme faktörleri düzeyleri

no	IGF-1	VEGF	EPO
1		545.77	12.7
2	24.9		35.4
3	22.9	1391.8	6.77
4	24.9		9.06
5		1031	3.66
6	32.9	2839.25	16
7			10.8
8	18.9	987.05	4.49
9		1179.2	17.9
10	19.3	1062.05	6.56
11	25	229.28	4.8
12		2050.2	14.3
13		799.12	6.31
14	23	1090.45	7.78
15		700.32	6.5
16		915.88	7.7
17	21.5	914.94	3.25
18		453.48	5.52
19	20.4		4.36
20	25.1	1644.75	4.82
21			4.59
22	23.8	1139.85	6.33
23			7.18
24		1291.9	5.43
25		1693.25	7.85
26	24.9	509.31	3.75
27		619.98	22.1
28	30.6	632.21	5.29
29		979.99	8.65
30	24.6		5.32
31		1032	29.5
32		1241.8	8.32
33			8.09
34	18.7		7.8
35	40	1185.65	5.97
36		1166.05	4.09
37			4.91
38		310.41	3.02

39	20.5	82376	14.7
40		487.95	3
41			4.48
42			11.7
43		627.5	34.4
44			6.64
45		1614.85	7.21
46	24.9	1798.2	3.02
47		538.7	2.66
48	24.6		13
49		752.405	5.35
50	28.7	931.47	5.31
51		702.2	6.4
52	21.3	700.05	24.3
53	20.9	1838.4	17.4
54	18.6	1218.4	15.5
55		1404.9	4.59
56	21.5	1409	6.44
57	23.6	348.94	6.26
58		542.49	5.82
59			4.82
60	23.4	1038.9	7.76
61	18.6	2133.05	12.3
62		713.17	5.14
63		729.615	6.56
64			5.23
65	39.8	2191.95	3.77
66			2.49
67		1990.45	4.5
68	20	396.59	2.6
69	19.3	1455.15	11.6
70			90.2
71	29.1	1152.95	6.49
72		1009.66	5.46
73			6.07
74	25.2		4.34
75	18.7	983.85	6.18
76	21.1	1843.05	4.83
77		1111.95	12.8
78			2.81
79		1209.4	8.35
80		1495.45	6.64
81		616.76	5.39
82		815.01	5.7

83	20.5	1183.3	4.17
84		1172.25	3.62
85		641915	4.27
86	23	451.66	2.4
87	24.9	433.59	4.76
88		182.57	32.1
89		981.06	5.92
90		939125	4.07
91		461.08	3.55
92		554.66	3.58
93		1503.6	9.57