



Prematüre Retinopatisinin Patofizyolojisi

Pathophysiology of Retinopathy of Prematurity

İmren Akkoyun

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

Özet

Prematüre retinopatisi (PR) prematüre bebeklerde görülen, gelişmekte olan retina vasküler yapının patolojik gelişim ile seyreden ve prematür doğmuş bebeklerde görme kaybına neden olan vasküler hastalıktır. Prematüre retinopatisi multifaktöryel bir hastalık olup mikrovasküler dejenerasyon ile başlayıp neovaskülarizasyona ilerleyerek çeşitli evreleri geçerek retina dekolmanına kadar gidebilir. Günümüzde PR tedavisinde uygulanmakta olan ablasyon tedavisi (kriyokoagülasyon ve/veya laserfotokoagülasyon) sınırlı etkili kalabilmektedir ve uzun vadede başarılı tedaviye rağmen geç komplikasyonlar gelişebilmektedir. Prematüre retinopatisinin patofizyolojisinden yola çıkarak daha az destrüktif ve bugüne kadar kullanılan tedavi yöntemlerinden daha güvenilir tedavi yöntemleri aranmakta ve geliştirilmektedir. Anti VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) tedavisi ümit vaat edicidir. Bunun yanında nutrisif ω -3 lipid destek tedavisi ümit vericidir. Hedef, prematüre retinopatisine neden olan ve patolojik retinal anjiogenezin gelişmesinde involve olan regülatör faktörleri belirlemek ve PR destrüktif tedavi evresini engelleyecek yeni preventif tedavi yaklaşımları geliştirmektir. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: Özel Sayı 63-7*)

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, patofizyoloji

Summary

Retinopathy of prematurity (ROP), an ocular disease characterized by onset of vascular abnormalities in the developing retina, is the major cause of visual impairment and blindness in premature neonates. ROP is a complex multifactorial disease that occurs with microvascular degeneration followed by neovascularization which passing through different stages can progress to retinal detachment. Currently used ablative therapies like cryocoagulation and laser photocoagulation for proliferative ROP have limitations, and patients can still have long-term complications despite a successful treatment. Based on the knowledge regarding ROP pathophysiology, new treatment modalities are being developed. First results of intravitreal anti-VEGF therapy using bevacizumab are promising. Furthermore, besides intravitreal anti-VEGF therapy, systemic therapy with mediators like insulin-like growth factor (IGF-1) and/or ω 3-fatty acids outlines the pharmacological approach to treatment of ROP. One of the most destructive manifestations of ROP is preretinal neovascularization. As we continue to decipher the underlying pathophysiological cellular mechanisms governing proliferative retinopathy, fostering normal retinal revascularization will open new therapeutic possibilities. All efforts should be focused on developing preventive strategies for ROP in order to avoid the need for nondestructive therapy modalities. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: Supplement 63-7*)

Key Words: Retinopathy of prematurity, pathophysiology

Giriş

Prematüre retinopatisi gelişmiş ülkelerde çocukluk çağının önemli körlük nedenidir.¹ PR ilk kez "TERRY" tarafından 1942'de "İmmatür retinada gelişen, proliferatif vitreoretinopati" ve "Retrolental Fibroplazi" olarak tarif edilmiştir.² PR nin oksijen

ile ilişkisi 1951 de Chambell tarafından, daha sonra patofizyolojik anlamda 1954 yılında Ashton ve ark. tarafından ele alınmıştır ve PR immatür/ prematür infantları etkileyen, patolojik düzeyde retinal vaskülarizasyon, lokal iskemi ile seyreden ve tam körlükle sonuçlanabilen vasküler hastalık olarak tanımlanmıştır.^{3,4} Prematüre retinopatisi multifaktöryel bir hastalık olmakla

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

Tel.: +90 312 215 03 49 E-posta: retina95akk@yahoo.de **Geliş Tarihi/Received:** 16.03.2012

21.01.2012 tarihinde "TOD XXXIII. Antalya- Kış Sempozyumu" nda sunulmuştur

birlikte düşük doğum ağırlığı, PR' de düşük doğum haftası ve oksijen disregülasyonu en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır.⁵ Uluslararası geçerli olan etkin tarama, sınıflandırma ve tedavi kriterlerinin uygulanmasına rağmen, daha küçük ve daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılır hale gelmesi ve arka kutup yerleşimli agresif prematüre retinopatisi vakalarının artmasıyla mevcut olan destrüktif tedavi yöntemleri tatmin edici olmamaktadır.^{6,7} Bu anlamda Hedef PR sinin patofizyolojisini açıklayan, prematüre retinopatisine neden olan ve patolojik retinal anjiogenezin gelişmesinde involve olan regülatör faktörleri belirlemek ve PR destrüktif tedavi evresini engelleyecek yeni preventif tedavi yaklaşımları geliştirmektedir.⁸

Patofizyoloji

Retinal damarlar anne karnında 16. gestasyonel haftada gelişmeye başlar, 36. gestasyonel haftada nazal ora serrataya ve 40. gestasyonel haftada temporal ora serrataya ulaşır. Prematür infantlarda periferik retina avaskülerdir.⁹ Retinal vasküler gelişim iki fazda gerçekleşir. Erken faz: vaskülogenez ve geç faz: anjiogenez. Vaskülogenez 5-21 gestasyonel haftalarda gerçekleşirken bu dönemde hyaloid arterden köken alan primitif, mezenşimal spindle hücreler (astrozit, angioblast) fetal sinir lifi tabakasını işgal ederek "sentrifugal" ora serrataya doğru göç ederler ve bu göç sırasında endotel hücrelerine farklılaşarak primitif vasküler yapıyı oluştururlar.¹⁰ Retinal vasküler gelişim çeşitli hayvan modellerinde incelenmiştir.¹¹⁻¹⁴ Vakülogenezde oluşan primitif vasküler yapı hayvan modelinde detaylı ve güvenilir incelenmiş ve gösterilmiştir.¹⁵ Vaskülogenez hipoksiden bağımsız, VEGF ve diğer sitokinlerin (tümör nekroz faktörü (TNF), interlekinler (IL) gibi) salınımına bağlı gerçekleşir. Vaskülogenezden anjiogenez geçiş içiçe gerçekleşmektedir. Anjiogenez 18-40. gestasyonel haftalarda gerçekleşirken santral retinada kapiller yüzeyel - derin pleksusun ve periferik kapiller oluşumu görülür ve fotoreseptör aktivasyonu ile nöral doku gelişimi fizyolojik hipoksiye ve VEGF, IGF-I (insulin-like growth faktor-I), angiopoetin, Tie-2 gibi anjiogenik faktörlerin fizyolojik düzeyde salgılanmasına neden olur.¹¹ Retinal anjiogenez C57Bl/6 fare retinal anjiogenez modeli-normoksi koşullarında detaylı ve güvenilir gösterilmiştir.¹⁶ Normal in utero koşullarında kan satürasyonu % 70 ve parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) 30 mmHg dır. Anne karnında 3. trimesterde maternal/plasental kaynaklı IGF-I yüksektir ve bebekte oküler kaynaklı olan VEGF aktivasyonu sağlar. IGF-I in koruyucu ve düzenleyici etkisi önemlidir. IGF-I endotel proliferasyonu için gerekli olan VEGF endükte Akt ve ERK1/2 mitojen aktive protein kinaz kontrolü yapar, VEGF-bağımlı endotelial gelişmeyi dengeler. p44/42 mitogen-activated protein kinase VEGF tarafından aktive edilir ve IGF-I reseptörünü regüle eder. Oda koşullarında kan satürasyonu %100 ve PaO₂: 60-100 mmHg dır. Prematüre doğan bebek için bu koşullar relatif hiperoksi oluşturmaktadır.¹⁷⁻¹⁹

Yaşam savaşı veren prematür infant ek oksijen tedavisi/ mekanik ventilasyona tabi tutulduğunda prematüre bebek için yüksek oksijen basıncı ve hiperoksi, oksijenin toksik etkisini

beraberinde getirmektedir. Yüksek oksijen basıncı, relatif/ toksik hiperoksi, hiperkapni, cyclooxygenase (COX) aktivitesinin yüksek olması, prostaglandin, nitrik oksid (NO) gibi inflamatuvar ajanların seviyesinin yüksek olması, koroidal/ retinal kan akımının artmasına, kan akımı otoregülasyon gelişiminin baskılanmasına neden olmaktadır.²⁰⁻²² Toksik oksijenin etkisi ile Faz-I olarak tarif edilen vazobliteratif faz gerçekleşir. Vazobliterasyona yanıt olarak dokuda oluşan hipoksi Faz-II olarak adlandırılan neovaskülarizasyon ile seyreden vazoproliferatif fazı oluşturur. Faz-I ve Faz-II nin oluşumunda birçok faktörün yanında oksijen bağımlı faktör VEGF ve maternal kaynaklı Faktör IGF-I önemli rol oynamaktadır.¹⁸⁻¹⁹

Faz-I

Vazobliterasyonu kapsayan hiperoksinin belirleyici olduğu Faz-I 30-32. gestasyonel haftalarda gerçekleşmektedir. Faz-I hipoksik/ iskemik retinada vasküler vazobliterasyonu içerir. Hiperoksiye yanıt olarak serbest radikaller, reaktif oksijen ürünleri (ROS) endotel hasarına neden olurlar. Reaktif oksijen ürünlerinin artışı ROS un peroksidasyon ürünlerinin özellikle tromboksan A₂, platelet-activating factor (PAF) ve lisofosfatik asid (LPA) gibi faktörlerin artmasına ve prematüre bebekte majör antioksidatif sistemde etkili ajanların (hemoksigenez-I Cu-Zn süperoksid dismutaz, katalaz, vitamin C ve E ve glutadion peroksidaz gibi) azalmasına neden olmaktadır ve vasküler yapının hiperoksiye verdiği yanıt, vazokonstriksiyon ortaya çıkmaktadır. Hiperoksik ortamda vazojenik faktörler (VEGF, eritropoetin, Hypoxia inducible factor (HIF) gibi) baskılanmaktadır. VEGF eksikliğinde vasküler endotelial apoptosis artmaktadır. Vazokonstriksiyon ve Vazobliterasyon sonucunda dokuda hipoksi ortaya çıkmaktadır.^{23,28}

Oksijen bağımlı faktörlerin yanında Faz-I de maternal regüle faktörler IGF-I, IGFB3 (IGF-I bağlayan protein) , ω-3 lipidleri eksiktir ve vasküler yoğunluk gelişimi, vasküler dallanma gelişimi ve nöral retinal gelişim baskılanmıştır. Faz-I de oluşan oksijen bağımlı ve maternal regüle faktörlerin denge kaybı TNF-α gibi endotel/ sitotoksik faktörlerin çok fazla üretilmesine neden olmaktadır. Faz-I de vasküler yapılanma duraksamaktadır.^{29,30} Oksijen endükte retinopati (OIR) C57BL/6 fare modelinde hiperoksik ortamda PR nin Faz-I dönemi detaylı ve güvenilir incelenmiştir ve vasküler yapının vazokonstriksiyon ve vazobliterasyon ile birlikte vasküler yapılanmanın duraksadığı gösterilmiştir.¹⁶ OIR modelinde fareye eksojen rekombinant IGF-I verildiğinde, IGF-I seviyesinin artmasına, kilo alımına, matürasyonun hızlanmasına ve OIR nin daha az gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir. Farede elde edilen bu veriler IGF-I substitusyonu ile PR gelişimin baskılanabileceği fikri desteklenmiştir. Prematüre bebekte erken dönemde plazma frozen IGF-I infuzyonu verilmesi veya intravenöz rhIGF-I ve fhIGF-BP-3 rekombinant protein kompleksi vererek serum IGF-I in gestasyonel haftaya uygun olan in utero seviyesine artırılması prospektif randomize klinik çalışmalarda planlanmıştır.³¹⁻³³

OIR modelinde PR patofizyolojisinde semaphorinlerin hipoksi-hiperoksi geçiş döneminde rol oynadığı gösterilmiştir. Ekspresyonu nöroglial dokuda gerçekleşen semaphorinler retinal vasküler ve nöronal gelişimde önemli rol almaktadırlar. Özellikle klas 3 semaphorin (Sema3) endotelial ve tümör hücre yaşamında, proliferasyonunda, apoptosis ve migrasyonda anahtar regülatör olduğu kabul edilmektedir.³⁴ Semaphorinlerin PR nin patofizyolojisindeki önemi incelenmiştir. Hipoksiye yanıt olarak retinal nöronların, yeni damar ve hipoksik retinal dokuda neovaskülarizasyon oluşumunda kimyasal bariyer oluşturan Sema3 salgılandığı gösterilmiştir.³⁵ Sema³ rejenerasyonunda proinflamatuvar sitokin IL-1 β etkilidir. Nöron kaynaklı Sema3E OIR modelinde intravitreal enjekte edildiğinde ekstraretinal proliferasyon baskılanırken intraretinal normal vasküler rejenerasyon etkilenmemiştir. Bu bilgiler ışığında semaphorinlerin PR patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir.³⁶

Faz-II

Vazoblitere hipoksik/ iskemik retinada gerekli olan oksijen seviyelerine ve nutritif maddelere ulaşmak amaçlı metabolik eksikliği gidermek için 32-34. gestasyonel haftalarda PR vazoproliferatif evresi olarak tarif edilen Faz-II gelişmektedir.³⁷ Oksijen endükte retinopati (OIR) C57BL/6 fare modelinde relatif hipoksik ortamda PR nin Faz-II dönemi detaylı ve güvenilir incelenmiştir.^{16,38} Faz-II de patolojik hipoksiye bağlı VEGF Eritropoetin, angiopotin, FBGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor) gibi anjiojenik faktörlerin salgılanması artmıştır.³⁹ Hipoksik ortamda VEGF ve eritropoetin ekspresyonunu aktive eden HIF-1 α /HIF-2 α artmaktadır ve retinal neovaskülarizasyon desteklenmektedir. Weidemann ve ark. çalışmasında OIR modelinde astrosit kökenli VEGF sekresyonu daha çok HIF-2 α tarafından regüle edildiği bildirilmektedir.^{40,41}

Intermedier enerji metaboliti olan succinatın ve ATP metabolizmasında üretilen adenosinin anjiojenik faktörlerin ekspresyonunda önemli rol aldığı OIR hayvan modelinde gösterilmiştir.⁴² Succinat ve adenosin seviyeleri hipoksik ortamda artar, G-proteine bağlanarak GPR91 reseptörünü aktive ederek vazoproliferasyonu endüklerler.^{41,42} GPR91 reseptörünün ekspresyonu retinal ganglion hücreleri tarafından sağlanmaktadır ve GPR91, VEGF ve angiopoetin-1/ -2 gibi anjiojenik faktörlerinin ekspresyonunu desteklerken antianjiojenik trombospondin-1 ekspresyonunu baskılamaktadır. Hipoksi endükte nöronal metabolik değişikliklerin kontrolü, succinat gibi intermedier metabolitlerin regülasyonu, PR gibi iskemik doku hasarı içeren patolojilerde yeni tedavi gelişimleri için yol gösterici olabilir.⁴³

PR Faz-II gelişiminde inflamatuvar mediatörleri önem kazanmıştır. PR gelişen gözlerde postnatal 0-3. günde sistemik interlökin (IL)-6 ve C-reaktif protein seviyelerinin yüksek, nörotrofin-4 ve IL-17 seviyelerinin düşük seyrettiği, postnatal 7-21. gün IL-18 seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür.⁴⁴ PR olgularında intravitreal 27 sitokin seviyesi taranmış ve özellikle IL-6, IL-7, IL-10, IL-15, eotaksin, FBGF, granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interferon- γ -inducible protein-10, COX gibi faktörlerin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca COX-2'nin

iskemik retinopatide Prostaglandin-2 üzerinden preretinal neovaskülarizasyonun gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁷

Dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosaheksaenoik asit (EPA) gibi ω -3 lipidlerinin trigliseridleri azaltma, nöral dokuyuda kapsayan sitoproteksiyon, oksidatif stres azaltma, inflamasyon baskılama gibi olumlu biyolojik yaptırımları olduğu bildirilmiştir.^{48,49} Vücutta en yüksek DHA konsantrasyonu retinada görülmüştür.⁵⁰ Prematür/immatur doğan bebeklerde ω -3 lipid eksikliği bulunmaktadır ve DHA ve EPA substitusyonu ile görme keskinliğinin arttığı bildirilmiştir.⁵¹ ω -3 lipidlerinin PR ve OIR üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Fareler postnatal 1. günden itibaren ω -3 lipid desteği ile beslendiğinde oksijen endükte vazoblitere ve vazoproliferasyonun azaldığı gözlemlenmiştir.⁵² ω -3 lipid desteği sitoprotektif ve anti-inflamatuvar metabolitlerin, özellikle TNF- α supresyonunu sağlayan nöroprotectinlerin ve resolvinlerin oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca DHA metaboliti olan 4-hydroxy-DHA'nın VEGF ten bağımsız vazoproliferasyonu baskıladığı bildirilmiştir.⁵³ Bu tür hayvan çalışmaları sayesinde, prematürlere ω -3 substitusyonu uygulandığında ciddi PR gelişiminin baskılandığı görülmüştür.⁵⁴ DHA/EPA substitusyonu PR ye karşı koruyucu özellikleri taşısada, geniş klinik prospektif randomize çalışmalara halen ihtiyaç vardır.⁵⁵

PR Faz-I döneminde materval/plasental kaynaklı IGF-I eksikliği PR gelişiminde etkinliğini gösterirken Faz-II de 34. gestasyonel haftada IGF-I seviyelerinin organ ve sistem matürasyonu ile arttığı tespit edilmiştir. Proliferatif retinopati, Faz-II PR, büyüme hormonu antagonisti ekspresyonuna sahip olan transjenik farede veya normal farede somatostatin analogu verilerek büyüme hormonu salınımı baskılandığında, ciddi boyutlarda baskılanmıştır. Neovaskülarizasyonun büyüme hormonu (GH) etkisi ile baskılanması IGF-I in inhibisyonu ile gerçekleşir; sistemik IGF-I verildiğinde farede tekrar neovaskülarizasyon geliştiği gösterilmiştir. GH ve IGF-I inhibisyonu esnasında, hipoksi endükte VEGF üretiminin etkilenmemesi, fizyolojik koşullarda IGF-I etkisinin direk VEGF bağımlı olmadığını düşündürmektedir. PR fare modelinde IGF-I reseptör antagonisti verildiğinde VEGF seviyeleri etkilenmeksizin neovaskülarizasyonun baskılandığı görülmüştür.^{56,19}

IGF-I retinal neovaskülarizasyonu kısmen VEGF in p44/42 MAPK aktivasyon kontrolü ile regüle etmektedir. Bu etkileşim IGF-I ve VEGF reseptörleri arasında hiyerarşik etkileşim düzenin belirtisidir. VEGF endükte vazoproliferasyon için gerekli olan VEGF stimülasyonu IGF-I reseptör etkisi ile gerçekleşir. Bu çalışmalar IGF-I in kontrol edici güce sahip olduğunu VEGF tek başına retinal anjiogenesi indükleyemeyeceğini düşündürmektedir.^{56,57}

PR de genetik yatkınlık özellikle VEGF, IGF-I reseptörü, Norrie hastalığı, angiopoetin-2, TNF- α gibi faktörlerde genetik polimorfizm ve PR ile ilişkisi incelenmiş ve VEGF-634G/C polimorfizm PR ile ilişkili bulunmuştur. Diğer faktörlerde PR ile bir asosiyasyon görülmemiştir. Genetik polimorfizmin ve/veya genetik mutasyonların PR gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve çalışmalar genetik polimorfizm ve candidate gene arayışları sürmektedir.⁵⁸⁻⁶⁴

Sonuç

Prematüre retinopatisi takibi için halen uluslararası geçerli olan tarama kriterleri uygulanmakta ve göz muayeneleri 1500g altı doğum ağırlığı veya 32 ve altında gestasyonel haftada doğan tüm bebeklerde uygulanmaktadır.⁶⁵⁻⁶⁷ PR tedavisinde uygulanmakta olan ablasyon tedavisi altın standart oluşturmaktadır.⁶ Prematüre retinopatisinin ilerlemesi engellenememiş olgularda skleral çökertme, vitrektomi gibi cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.⁶⁸

Bebeğin PR geliştirme profilini daha erken saptamak için yeni PR takip protokol çalışmaları sürdürülmektedir.⁶⁹⁻⁷² Halen "off-label" statüsünü koruyan anti-VEGF ajan bevacizumabın kullanıldığı ve ROP olgu serilerinde uygulanıp ümitlendirici sonuçlar elde edilen çalışmaların yanında BEAT-ROP çalışmasının ilk verilerine göre PR Evre3 Zon-1 olgularında bevacizumab tedavisi laser fotokoagülasyona göre daha üstün gibi görünmektedir.⁷³ Ancak anti-VEGF uygulamasının yeni gelişen göz ve bünyede uzun vadede özellikle nörovasküler gelişimde güvenilirliğinin ve etkinliğinin kanıtlanması gerekmektedir.⁷⁴⁻⁷⁶ Intravitreal anti-VEGF tedavisinin yanında farmakolojik tedavi olarak IGF-1 ve/veya ω 3-yağ asitlerinin sistemik olarak verilmesi düşünülmekte ve etki/yan etki profili analizleri için prospektif randomize çalışmalar sürdürülmektedir (Clinical Trials Identifier NCT01096784, Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) in the Prevention of Complications of Preterm Birth, Faz II, Faz III çalışması), (Evaluation of Omegaven™ Parenteral Nutrition in Patients With TPN-Induced Cholestasis, Use of Omega-3 Fat Emulsion (Omegaven) in Infants With Parenteral Nutrition Associated Liver Disease, Parenteral Nutrition Associated Liver Disease: Early Markers and Therapy With Enteral Omega-3 Supplementation, NCT00826020, Faz II çalışması). Hedef PR nin patofizyolojisine yönelik çalışmalardan edinilen bilgiler ışığında PR için preventif yöntemler geliştirmektedir.

Kaynaklar

- Quiram PA, Capone A Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:228-34.
- Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1942;25:203-4.
- Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 1951;2:48-50.
- Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol.* 1954;38:397-432.
- Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2006;10:449-53.
- Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1684-94.
- Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity - importance of early weight gain. *Acta Paediatr.* 2010;99:502-8.
- Sapieha P, Hamel D, Shao Z, et al. Proliferative retinopathies: angiogenesis that blinds. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42:5-12.
- Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol.* 1977;84:636-40.
- Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vaskularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1217-28.
- Phelps DL, Rosenbaum AL. Effects of marginal hypoxemia on recovery from oxygen-induced retinopathy in the kitten model. *Pediatrics.* 1984;73:1-6.
- McLeod DS, Taomoto M, Cao J, Zhu Z, Witte L, Luty GA. Localization of VEGF receptor-2 (KDR/Flk-1) and effects of blocking it in oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:474-82.
- Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:101-11.
- McColm JR, Cunningham S, Wade J, et al. Hypoxic oxygen fluctuations produce less severe retinopathy than hyperoxic fluctuations in a rat model of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2004;55:107-13.
- Jiang B, Liou GI, Behzadian MA, Caldwell RB. Astrocytes modulate retinal vasculogenesis: effects on fibronectin expression. *J Cell Sci.* 1994;107:2499-508.
- Stahl A, Connor KM, Sapieha P, et al. The mouse retina as an angiogenesis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:2813-26.
- Bell EF, Klein JM. Iowa neonatology handbook: pulmonary comments on oxygen toxicity and retinopathy (ROP) in the premature infant. 1994. online: <http://www.uihealthcare.com/depts/med/pediatrics/iowanonatologyhandbook/general/commentsoxygen.html>
- Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis.* 2007;102:133-40.
- Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(Suppl A):S140-4.
- Milligan DW. Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Lancet.* 1980;1:896-8.
- Hardy P, Abran D, Li DY, Fernandez H, Varma DR, Chemtob S. Free radicals in retinal and choroidal blood flow autoregulation in the piglet: interaction with prostaglandins. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:580-91.
- Hardy P, Lamireau D, Hou X, et al. Major role for neuronal NO synthase in curtailing choroidal blood flow autoregulation in newborn pig. *J Appl Physiol.* 2001; 91:1655-62.
- Guzy RD, Schumacker PT. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol.* 2006;91:807-19;
- Shvedova AA, Alekseeva OM, Kuliev IYa, Muranov KO, Kozlov YuP, Kagan VE. Damage of photoreceptor membrane lipids and proteins induced by photosensitized generation of singlet oxygen. *Curr Eye Res.* 1982;2:683-9.
- Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science.* 1992;258:1898-902.
- Nielsen JC, Naash MI, Anderson RE. The regional distribution of vitamins E and C in mature and premature human retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:22-6.
- Checchin D, Sennlaub F, Sirinyan M, et al. Hypercapnia prevents neovascularization via nitrate stress. *Free Radic Biol Med.* 2006;40:543-53.
- Beauchamp MH, Sennlaub F, Speranza G, et al. Redox dependent effects of nitric oxide on microvascular integrity in oxygen-induced retinopathy. *Free Radic Biol Med.* 2004;37:1885-94.
- Lofqvist C, Chen J, Connor KM, et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:10589-94.
- Hou X, Gobeil F Jr, Peri K, et al. Augmented vasoconstriction and thromboxane formation by 15-F(2t)-isoprostane (8-iso-prostaglandin F(2alpha)) in immature pig periventricular brain microvessels. *Stroke.* 2000;31:516-24.
- Hansen-Pupp I, Engstrom E, Niklasson A, et al. Fresh-frozen plasma as a source of exogenous insulin-like growth factor I in the extremely preterm infant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:477-82.
- Lofqvist C, Niklasson A, Engstrom E, et al. A pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 complex to preterm infants. *Pediatr Res.* 2009;65:574-9.

33. Vanhaesebrouck S, Daniëls H, Moons L, Vanhole C, Carmeliet P, De Zegher F. Oxygen-induced retinopathy in mice: amplification by neonatal IGF-I deficit and attenuation by IGF-1 administration. *Pediatr Res.* 2009;65:307-10.
34. Klagsbrun M, Eichmann A. A role for axon guidance receptors and ligands in blood vessel development and tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:535-48.
35. Joyal JS, Sitaras N, Binet F, et al. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A. *Blood* 2011;117:6024-35.
36. Fukushima Y, Okada M, Kataoka H, et al. Sema3E-PlexinD1 signaling selectively suppresses disoriented angiogenesis in ischemic retinopathy in mice. *J Clin Invest.* 2011;121:1974-1985.
37. Langford K, Nicolaidis 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;13:1389-93.
38. Akkoyun I, Yilmaz G, Oto S, Kahraman B, Haberal N, Akova YA. Impact of triamcinolone acetonide on retinal endothelial cells in a retinopathy of prematurity mouse model. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:791-4.
39. Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature* 2005;438:960-6.
40. Weidemann A, Krohne TU, Aguilar E, et al. Astrocyte hypoxic response is essential for pathological but not developmental angiogenesis of the retina. *Glia.* 2010;58:1177-85.
41. Caprara C, Grimm C. From oxygen to erythropoietin: relevance of hypoxia for retinal development, health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012 ;31:89-119.
42. Sapiéha P, Sirinyan M, Hamel D, et al. The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis. *Nat Med.* 2008;14:1067-76.
43. Rivera JC, Sapiéha P, Joyal JS, et al. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology.* 2011;100:343-53.
44. Sood BG, Madan A, Saha S, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2010;67:394-400.
45. Sato T, Kusaka S, Shimajo H, Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2009;116:2165-69.
46. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J.* 1998;12:1063-73.
47. Sennlaub F, Valamanesh F, Vazquez-Tello A, et al. Cyclooxygenase-2 in human and experimental ischemic proliferative retinopathy. *Circulation.* 2003;108:198-204.
48. Weitz D, Weintraub H, Fisher E, Schwartzbard AZ. Fish oil for the treatment of cardiovascular disease. *Cardiol Rev.* 2010;18:258-263.
49. Mayurasakorn K, Williams JJ, Ten VS, Deckelbaum RJ. Docosahexaenoic acid: brain accretion and roles in neuroprotection after brain hypoxia and ischemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:158-67.
50. Jeffrey BG, Weisinger HS, Neuringer M, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid in retinal function. *Lipids.* 2001;36: 859-71.
51. SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics.* 2000;105:1292-8.
52. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med.* 2007;13:868-73.
53. Sapiéha P, Stahl A, Chen J, et al. 5-Lipoxygenase metabolite 4-HDHA is a mediator of the antiangiogenic effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Sci Transl Med.* 2011;3:69ra12.
54. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics.* 2011;127:223-8.
55. Chew EY. Fatty acids and retinopathy. *N Engl J Med.* 2011;364:1970-1.
56. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med.* 1999;5:1390-5.
57. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:5804-8.
58. Holmström G, van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol.* 2007;12:1704-8.
59. Shastry BS. Assessment of the contribution of insulin-like growth factor I receptor 3174 G-->A polymorphism to the progression of advanced retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:950-3.
60. Cooke RW, Drury JA, Mountford R, Clark D. Genetic polymorphisms and retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1712-5.
61. Vannay A, Dunai G, Bányász I, et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2005;57:396-8.
62. Balogh A, Derzbach L, Vannay A, Vásárhelyi B. Lack of association between insulin-like growth factor I receptor G(+3174)A polymorphism and retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:1035-8.
63. Hutcheson KA, Paluru PC, Bernstein SL, et al. Norrie disease gene sequence variants in an ethnically diverse population with retinopathy of prematurity. *Mol Vis.* 2005;11:501-8.
64. Bányász I, Bokodi G, Vannay A, et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2 in retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res.* 2006;31:685-90.
65. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2006;117:572-6.
66. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
67. Repka MX, Tung B, Good WV, Capone A Jr, Shapiro MJ. Outcome of eyes developing retinal detachment during the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1175-9.
68. Kocabeyoğlu S, Kadayıfçılar S, Eldem B. Prematüre retinopatisinde klinik seyir, tedavinin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi. *Turk J Ophthalmol.* 2011;41:128-32.
69. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianny RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:831-6.
70. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity - importance of early weight gain. *Acta Paediatr.* 2010;99:502-8.
71. Lorenz B. Current ophthalmic aspects of acute retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie.* 2008;105:1092-100.
72. Nguyen M, Strubel NA, Bischoff J. A role for sialyl Lewis-X/A glycoconjugates in capillary morphogenesis. *Nature.* 1993;365:267-9.
73. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364:603-15.
74. Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, et al. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on müller cells and photoreceptors. *PLoS One.* 2008;3:e3554.
75. Yourey PA, Gohari S, Su JL, Alderson RE. Vascular endothelial cell growth factors promote the in vitro development of rat photoreceptor cells. *J Neurosci.* 2000;20:6781-8.
76. Hashimoto T, Zhang XM, Chen BY, Yang XJ. VEGF activates divergent intracellular signaling components to regulate retinal progenitor cell proliferation and neuronal differentiation. *Development.* 2006;133:2201-10.