

Prematüre Retinopatisi ile Serum İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri Arasındaki İlişki

The Relationship Between Serum Insulin-Like Growth Factor-1 Levels and Retinopathy of Prematurity

**Merih Çetinkaya, Nilgün Köksal,
Hilal Özkan, Ahmet T. Özmen***

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa
*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Merih Çetinkaya
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı
16059 Görükle, Bursa, Türkiye
Tel: +90 224 295 05 10
Faks: +90 224 442 81 43
E-posta: drmerih@yahoo.com
Alındığı Tarih: 20.05.2008 **Kabul Tarihi:** 10.07.2008

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı serum insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ile prematüre retinopatisi (ROP) arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya Kasım 2006 ile Mayıs 2007 arasında 34 gestasyonel haftadan küçük olarak doğan toplam 33 bebek dahil edildi. Prematüre retinopatisi (ROP), uluslararası ROP sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı. Serum IGF-I düzeyleri doğumdan hemen sonra çalışılmaya başlandı ve olgular taburcu edilene kadar haftalık olarak çalışılmaya devam edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 33 bebekten %36'sında ROP saptandı. Düşük doğum ağırlığı ve daha küçük gestasyonel yaş daha yüksek ROP gelişimi oranı ile ilişkili idi. ROP grubundaki ortalama serum IGF-1 düzeylerinin ROP olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu ($p=0,03$). Haftalık ölçülen serum IGF-1 düzeyleri ile ROP gelişimi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma: Sonuç olarak, preterm bebeklerdeki düşük ortalama IGF-1 düzeyleri ROP gelişimi oranı ile ilişkili bulunmuştur. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 47-52*)

Anahtar kelimeler: Prematüre retinopatisi, insülin benzeri büyüme faktörü-1, prematürite

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to investigate the association between serum insulin like growth factor I (IGF-I) and retinopathy of prematurity (ROP).

Materials and Method: We prospectively studied the newborn infants born at a postmenstrual age of <34 weeks between November 2006 and May 2007. ROP was classified according to the international classification of ROP. Total 33 infants were enrolled in the study. Serum IGF-I levels were studied after birth and weekly until discharge from the hospital.

Results: Among the 33 infants, 36% had retinopathy of prematurity. Lower birth weight or younger gestational age were associated with the higher ROP development rate. The difference in the mean serum IGF-1 levels in the ROP group was found to be statistical significant when compared with the non-ROP group ($p=0.03$). There was no statistically significant relationship between the serum IGF-I levels which measured weekly and the development of ROP.

Conclusion: In conclusion, low mean IGF-I levels in preterm infants are associated with the development of ROP. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 47-52*)

Key words: Retinopathy of prematurity, insülin like growth factor 1, prematurity

Giriş

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre bebekleri etkileyen gözün vazoproliferatif bir bozukluğudur (1). İlk olarak Terry tarafından 1942 yılında retrolental fibropla-

zi olarak tanımlanmıştır (2). Şiddetli görme bozukluğu veya körlük ile sonuçlanabilmektedir ve gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı körlüğünün en sık nedenidir. Prematüre bebeklerin sağ kalım oranı arttıkça, ROP'a bağlı çocukluk çağı körlük prevalansı

da özellikle gelişmiş ülkelerde artış göstermektedir (3). Düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş ve oksijen tedavisi ROP gelişimi ile ilişkili başlıca risk faktörleridir (4-8).

Prematüre bebeklerde ROP ile ilişkili esas durum, bu bebeklerdeki anormal retinal vasküler yapıdır. Retinal kan damarları gestasyonun dördüncü ayında gelişmeye başladığı için, prematüre bebeklerde vaskülaritesi tamamlanmamış retina ile birlikte gestasyonel yaş ile ilişkili olan periferik avasküler alan mevcuttur (3,6,9). Prematüre bebeklerde, doğumla birlikte normal in utero vasküler büyüme durur ve gelişmiş damarların bazılarında kayıp ortaya çıkar (faz 1 ROP) (10-14). Bu vaskülarize olmayan retina bebeğin matürasyonu ile birlikte metabolik olarak aktif ve hipoksik bir hal alır. ROP'un ikinci fazı ise hipoksi tarafından indüklenen retinal vaskülarizasyon fazı olup, 32-34. haftalarda ortaya çıkmaktadır. Bu faz diğer proliferatif retinopatilere benzerdir (3). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hipoksi tarafından indüklenen bir sitokin ve vasküler endotelial hücre mitojenidir (15-18). Normal vasküler gelişim için VEGF'nin olması gerekmektedir (17-19). Yüksek oksijen desteği, hayvan modellerinde VEGF'nin ekspresyonunu baskılamakta ve buna bağlı olarak ROP'daki ilk faz vasküler büyümesini etkilemektedir (17).

IGF-I, doğum ağırlığı (20,21) ve gestasyonel yaş (22,23) ile ilişkili olan önemli bir somatik büyüme faktörüdür. IGF-I'in kaynakları olan plasenta ve amniyotik sıvı doğumdan sonra olmadığı için, preterm doğan bebeklerin serum IGF-1 düzeyleri düşüktür (22). Üçüncü trimesterde fetal dokular geliştikçe, amniyotik sıvıdaki IGF-I düzeyleri hızla artış göstermektedir (24). IGF-I, VEGF'nin aktivasyonunu kontrol ederek retinal revaskülarizasyonu düzenlemektedir. VEGF salınımı için minimum IGF-I düzeylerine ihtiyaç olup, düşük IGF-I düzeylerinin VEGF varlığına rağmen damar büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (25). Bu prospektif çalışmada, serum IGF-I düzeylerinin ROP ve diğer prematürite komplikasyonlarının gelişimi üzerindeki rolü araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Kasım 2006 ile Mayıs 2007 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YDYBÜ) yatırılan 34 gestasyonel haftadan küçük prematüre yenidoğanlar prospektif olarak değerlendirildi. Kromozom anomalisi ve major morfolojik anormallikleri olan bebekler çalışma dışında bırakıldı.

Tüm bebeklere yattıkları süre boyunca gerekli olduğu zamanlarda oksijen tedavisi uygulandı. Enfeksiyonu olan bebekler uygun antibiyotik tedavileri ile tedavi edildi. Enteral beslenmeye başlayınca kadar tüm bebekler total parenteral beslenme ile beslendi. IGF-I ölçümü için venöz kan örnekleri doğumdan sonraki 24 saat içinde ve sonrasında 40 haftalık olana kadar, haftalık olarak rutin hematolojik ve biyokimyasal çalışmalar için alınan kanlarla birlikte alındı. IGF-I düzeyleri her hafta için ayrı olarak çalışıldı ve bu şekilde her bir bebek için ortalama IGF-I düzeyi hesaplandı.

Retina incelemeleri retinanın tamamen vaskülarize olduğu veya durumun stabil olduğu yaşamın 4. haftasından itibaren, indirekt binokuler oftalmoskop ile haftalık veya 2 haftada bir olacak şekilde değerlendirildi. Pupiller dilate edildikten sonra, gözler çalışma hakkında fikir sahibi olmayan aynı pediatrik oftalmolog tarafından indirekt oftalmoskop ile değerlendirildi. Plus bulgusu ve/veya Evre 3 ROP'u olan çocuklarda daha sık kontrol muayeneleri gerçekleştirildi. ROP, uluslararası ROP sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı. Evre 3 ve 4 ROP, proliferatif retinopati olarak tanımlandı.

Bronkopulmoner displazi (BPD), doğumdan sonraki 28. günde veya postmenstrüel 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı (26). İntraventriküler kanama (İVK) kranial ultrasonografi ile değerlendirildi ve Papile sınıflamasına göre gruplandırıldı (27). Ailelerden çalışma için onam alındı. İstatistiksel analizler SPSS 10 ile gerçekleştirildi. Değişkenler ile istatistiksel farklılıklar arasındaki ilişkiler Mann-Whitney ve Pearson ki-kare testleri kullanılarak gerçekleştirildi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 38 bebek alındı. Ancak 5 bebek ölüm nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve son istatistiksel analize toplam 33 bebek dahil edildi. Bebeklerin gestasyonel yaşı 24 ile 34 hafta, ortalama gestasyonel yaş $30,3 \pm 2,9$ hafta idi. Çalışmaya alınan bebeklerin doğum ağırlıkları 770 ile 2585 gram arasında, ortalama doğum ağırlıkları 1404 ± 474 gram olarak saptandı. Bu 33 bebekten, 12 tanesinde (%36) ROP saptandı. ROP saptanan bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı $28 \pm 2,5$ (sınır, 24-34) hafta, ortalama doğum ağırlıkları da 1150 ± 351 (sınır, 770-2050) gram olarak tespit edildi. ROP saptanan 12 bebekten 8 tanesi (%66), 28 gestasyonel haftanın altında ve 5 tanesi de (%41) 1000 gramın altında idi. Evre 1-2 ROP, proliferatif

olmayan ROP olarak tanımlandı ve 8 bebek (%66) bu grupta idi. Evre 3-4 ROP ise proliferatif ROP olarak tanımlandı, bu grupta 4 bebek (%34) mevcuttu. Düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş daha fazla ROP gelişimi ile ilişkili idi. Tablo 1 gestasyonel yaş ile ROP gelişimi arasındaki ilişkiyi gösterirken, Tablo 2 doğum ağırlığı ile ROP arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Gestasyonel yaş (hafta)	ROP n (%)
<28	8 (61)
28-32	3 (18)
>32	1 (11)

Doğum ağırlığı (gram)	ROP n (%)
<1000	5 (41)
1000-1500	6 (40)
>1500	1 (9)

ROP gelişimi ile oksijen alma süresi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. ROP grubundaki ortalama oksijen tedavisi süresi 48 ± 31 gün iken, bu süre ROP olmayan grupta 12 ± 18 gün bulundu ve ROP grubunda yaklaşık 4 kat daha fazla idi ($p=0.005$). ROP'u olan hastalarda mekanik ventilasyon uygulanma süresinin, ROP'u olmayan bebeklere göre 2 kat daha fazla olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. Sık transfüzyon ve uzun süreli total parenteral nütrisyon uygulamaları da ROP grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranlarda saptandı ($p<0,05$). Erkek cinsiyet, antenatal steroid kullanımı, çoklu doğum, intrauterin büyüme geriliği, respiratuvar distress sendromu (RDS) ve surfaktan tedavisi ile ROP gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Tablo 3, ROP gelişimini etkileyebilecek faktörlerin incelenmesini göstermektedir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama serum IGF-I düzeyleri 42 ± 19.8 ng/ml olarak bulunmuştur. ROP grubundaki hastaların ortalama serum IGF-I düzeyleri $37,4 \pm 18,5$ ng/ml iken, ROP olmayan grupta 50 ± 20 ng/ml idi. İki grup arasında ortalama serum IGF-I düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,03$). Haftalık

	ROP (-) (n= 21)	ROP (+) (n= 12)	p
Perinatal faktörler			
Gestasyonel yaş (hafta) (ort± SD)	31,7± 2,1	28±2,5	0,005
Doğum ağırlığı (gram) (mean± SD)	1550±480	1150±351	0,013
Erkek cinsiyet n (%)	12 (57,1)	4 (33,3)	0,28
Antenatal steroid maruziyeti n (%)	3 (14,3)	4 (33,3)	0,37
Sezeryan doğum n (%)	12 (57,1)	6 (50)	0,73
Çoklu doğum n (%)	7 (33,3)	6 (50)	0,46
Intrauterin büyüme geriliği n (%)	18 (85,7)	10 (83,3)	0,85
Eşlik eden hastalıklar n (%)			
Respiratuvar distress sendromu	6 (28,6)	7 (58,3)	0,14
İntraventricüler kanama	4 (19)	7 (58,3)	0,052
Bronkopulmoner displazi	6 (28,6)	9 (75)	0,01
Nekrotizan enterokolit	1 (4,8)	3 (25)	0,12
Patent duktus arteriyosus	3 (14,3)	6 (50)	0,04
Diğer faktörler			
Mekanik ventilasyon süresi (gün) (ort±SD)	20±20	41±29	0,025
Toplam oksijen süresi (gün) (ort± SD)	12±18	48 ±31	0,005
Kan transfüzyonu sayısı (ort± SD)	6.3±3.4	8.5±4,3	0,01
Uzun süreli TPN,>14 gün n (%)	11 (52,4)	11 (91,7)	0,02
Surfaktan uygulaması n (%)	6 (28,6)	7 (58,3)	0,14
ort± SD: ortalama± standart deviasyon TPN: total parenteral nütrisyon			

olarak ölçülen serum IGF-I düzeyleri ayrı olarak analiz edildiğinde bu düzeyler ile ROP gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Hastalar gestasyonel yaşları <28 hafta, 28-32 ve >32 hafta şeklinde 3 gruba ayrıldığında ortalama IGF-I düzeyleri ROP grubunda daha düşük olsa da, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4).

Tartışma

ROP, preterm bebeklerde retinanın anormal vasküler gelişimi ile karakterize olup, çocukluk çağı körlüğünün en yaygın nedenlerinden birisidir (1,28). Deneysel ve klinik çalışmalar IGF-I'in diyabet ve ROP'daki neovaskülarizasyonda rol oynadığını düşündürmektedir (25,28). Büyüme faktörleri retinal neovaskülarizasyonda önemli rol oynamaktadır (29,30). VEGF endotelium-özgül mitojendir ve özellikle hipoksik koşullar altında en önemli oküler anjiyogenik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (30,31). Oküler neovaskülarizasyonda yer alan diğer anjiyogenik faktörlerden biri insülin benzeri büyüme faktörüdür (30,32).

IGF-I'in oküler vasküler endotelial hücreler üzerinde mitojenik ve farklılaştırıcı etkileri mevcuttur. Retinal endotelial hücreler üzerinde anjiyogenik faktör olarak da etki edebilmektedir (33). IGF-I'in anjiyogenezisi arttırmada VEGF ile sinerjistik olarak etki ettiği gösterilmiştir. Retinal endotelial hücrelerde, maksimum VEGF aktivasyonu için yüksek IGF-I düzeylerine ihtiyaç duyulur ve aynı zamanda bunlar endotelial hücre proliferasyonu için de gereklidir. Preterm bebeklerdeki düşük IGF-I düzeyleri artmış ROP gelişim riski ile ilişkili olup, kötü vasküler gelişim ve büyük bir avasküler retina alanı ile de ilişkilidir.

Hıkino ve ark. (29) serum IGF-I düzeylerinin preterm bebeklerde fiziksel büyümeyi etkilediğini bildirmiştir. Preterm bebeklerin büyüme hızı term bebeklerinkinden daha küçük olduğu için düşük IGF-I düzeylerinin preterm bebeklerdeki yavaş büyüme hızına yol açabileceği öne sürülmüştür.

Hellström ve ark. (28) GH/IGF-I aksındaki genetik defektler ile birlikte anormal retinal damar morfolojisi olduğunu bulmuşlardır. Büyüme hormonu (GH) reseptörü varlığında IGF-I delesyonu olan hastalarda serum IGF-I düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca, IGF-I reseptör defekti olan hastalarda normal GH düzeylerine rağmen anormal IGF-I aktivitesi saptanmıştır. Bu bulguların hepsi retinal vaskülarizasyondaki patolojik bulguların GH eksikliğinden çok, düşük IGF-I düzeyleri ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Ekzojen IGF-I uygulaması ile neovaskülarizasyonun inhibisyonunun tersine döndüğü gösterilmiş olup, bu da IGF-I'in ROP gelişimindeki kritik rolünü göstermektedir (28).

Hellström ve ark. (25) aynı zamanda preterm doğum sonrasında devam eden düşük IGF-I konsantrasyonlarının, ROP gelişim ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Onlar 84 preterm bebeği çalışmışlar ve IGF-I'in düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile birlikte ROP gelişiminin güçlü bir belirleyicisi olduğunu bulmuşlardır. Aynı grup in utero olarak IGF-I düzeylerinin yükseltilmesi ile normal vasküler gelişimi sağlayarak ROP'un önlenileceğini öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmada, ROP olmayan grup ile karşılaştırıldığında, ROP grubundaki bebeklerdeki ortalama serum IGF-I düzeylerinin daha düşük olduğu bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,03$). Bu sonuç düşük IGF-I düzeylerinin ROP gelişiminde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak ROP ile haftalık ölçülen IGF-I düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda transfüzyon sayısı ile ROP gelişimi arasında da ilişki olduğu ve daha fazla sayıda transfüzyon uygulanan grupta istatistiksel anlamlı olacak şekilde ROP oranının yüksek olduğu görüldü ($p=0,01$). Aneminin retinal neovaskülarizasyonu uyaran retinal hipoksiyi artırdığı öne sürülmüştür. Çalışmamızla benzer şekilde Englert ve ark. (34) tarafından kan transfüzyonu sayısının prematüre bebeklerde en yüksek evre ROP'u etkilediği bildirilmiştir. Ancak sık transfüzyonun ROP gelişmesi üzerine etkisi olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (35).

Tablo 4. Ortalama IGF-I düzeyleri ile ROP gelişimi arasındaki ilişki

Gestasyonel yaş (hafta)	Ortalama IGF-I±SD (ng/ml)		p
	ROP grubu (n= 12)	ROP olmayan grup (n= 21)	
<28	25±0	50,6±18	0,12
28-32	31±11,1	56,6±27	0,68
>32	47,5±24,3	25±0	0,23

Prematüre bebeklerde İVK insidansı %30 ile %43 arasında değişmektedir (36). Daha önceki çalışmalarda ROP'un şiddeti ile şiddetli İVK arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (37). Hungerford ve ark.(38), şiddetli ROP' u olan bebeklerin %78'inde İVK olduğunu belirtmiştir. Benzer bir bulgu Procionoy ve ark. (39) tarafından da belirtilmiştir. Watts ve ark. (36) İVK varlığının ROP için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda İVK'sı olan 11 hasta bulunmakta idi ve bunların 7'sinde (%63) ROP saptandı. ROP olan grupta %58 oranında (7/12), ROP olmayan grupta ise %19 oranında (4/21) İVH mevcuttu. Ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,052). Ortalama serum IGF-I düzeylerinin İVK gelişimi ile ilişkisi bulunmadı.

Brown ve ark. (40) ROP'un BPD ve İVK ile yakın ilişkili olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda BPD, ROP' u olan bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olsa da, ortalama serum IGF-I düzeyleri ile BPD gelişimi arasında ilişki mevcut değildi. Bu bulgu, BPD ile serum IGF-I düzeyleri arasında ilişki bildiren Hellström ve ark.ının (25) bulguları ile uyumlu değildi.

Sonuç olarak, bu çalışmada preterm bebeklerdeki düşük ortalama serum IGF-I düzeylerinin ROP gelişimi ile ilişkili olduğu bulundu. Bu veri sayesinde ROP gelişimi açısından risk altındaki bebekler önceden tahmin edilebilir ve bu bebeklerde koruyucu önlemlerin alınması sağlanabilir. Ayrıca, in utero IGF-I desteği gibi tedavi stratejilerinin de ROP'un önlenmesine katkısı olabilir. IGF-I'in ROP patogenezi ve gelişimindeki rolü ile birlikte, diğer prematüre komplikasyonlarındaki (BPD, İVK gibi) rolünün belirlenmesi için daha fazla sayıda bebeği içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2002; 87: 78-82.
2. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 203-4.
3. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 140-4.
4. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of retinopathy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471-9.
5. Karkhaneh R, Mousavi SZ, Riazi-Esfahani M, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary eye hospital in Tehran. *Br J Ophthalmol* 2008; 26: 10-5.
6. Phelps DL. Retinopathy of Prematurity: History, Classification, and Pathophysiology *Neo Reviews* 2001; 2: 153-66.
7. Friling R, Axer-Siegel R, Hersocovici Z, Weinberger D, Sirota L, Snir M. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births. *Ophthalmology* 2007; 114: 321-4.
8. 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: 31-4.
9. Hunter DJ, Mukai S, Hirose T. Advanced retinopathy of prematurity. In: Albert DM, Jacobiec FA (eds). *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders; 1994: 782-91.
10. 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.
11. Pau H. Retinopathy of prematurity: clinic and pathogenesis. Disproportion between apoptosis of vitreal and proliferation of retinal vascularization. *Ophthalmologica* 2008; 222: 220-4.
12. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, D'Amore PA. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 101-11.
13. Penn JS, Tolman BL, Henry MM. Oxygen-induced retinopathy in the rat: relationship of retinal nonperfusion to subsequent neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3429-35.
14. McLeod DS, Crone SN, Luty GA. Vasoproliferation in the neonatal dog model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 1322-33.
15. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 10457-61.
16. Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Foley E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 4851-6.
17. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1219-28.
18. 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: 1467-75.
19. Ozaki H, Seo MS, Ozaki K, et al. Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization. *Am J Pathol* 2000; 156: 697-707.
20. Bennett A, Wilson DM, Liu F, Nagashima R, Rosenfeld RG, Hintz RL. Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 609-12.
21. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1548-55.
22. Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW, King RA, Haslam RR, Stuart MC, Faull L. Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev* 1986; 13: 37-46.

23. Smith WJ, Underwood LE, Keyes L, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein measurements to monitor feeding of premature infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3982-8.
24. Bona G, Aquili C, Ravanini P, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and somatostatin in human fetus, newborn, mother plasma and amniotic fluid. *Panminerva Med* 1994; 36: 5-12.
25. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 1016-20.
26. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: predictions from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-32.
27. Burstein J, Papile LA, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1979;132:631-5.
28. 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* 2001; 98: 5804-8.
29. Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, et al. Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of IGF-I and GH. *Pediatr Res* 2001; 50: 732-6.
30. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3974-9.
31. Kwak N, Okamoto N, Wood JM, Campochiaro PA. VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3158-64.
32. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 154-62.
33. 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: 1028-36.
34. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulseley TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; 21: 21-6.
35. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: Aprospective randomized study. *Pediatrics* 2000; 106: 379-80.
36. Watts P, Adams GG, Thomas RM, Bunce C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 596-9.
37. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
38. Hungerford J, Stewart A, Hope P. Ocular sequelae of preterm birth and their relation to ultrasound evidence of cerebral damage. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 463-8.
39. Procianny 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: 473-7.
40. Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MM. Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990; 27: 268-71.