

## Prematüre Retinopatisinde Anti-VEGF Tedavisi

### Anti-VEGF Therapy in Retinopathy of Prematurity

Güngör SOBACI

#### ÖZ

Yenidoğan edinsel körlüğü ya da prematüre retinopatisi (PR) tedavisindeki ablatif yöntemlerde (kriyoterapi/lazer) gözlenen sorunlar yıllardır sorgulana gelmektedir. PR fizyopatogenezi dikkate alındığında, intravitreal anti-VEGF uygulamaları lazer fotokoagülasyona bir seçenek ya da tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak uygulanabilme potansiyelindedir. Kanıta dayalı veriler henüz yeterli olmamakla birlikte, özellikle ablatif tedavi yöntemlerinin uygulanamadığı ya da yetersiz kaldığı PR olgularındaki başarılı sonuçlar göz önüne alınır, yakın gelecekte PR tedavisinde tek başına ya da lazer tedavisi ile kombine anti-VEGF tedavi protokollerinin geliştirilebileceği anlaşılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-VEGF, prematüre retinopatisi, tedavi.

#### ABSTRACT

Issues relating ablative treatment in retinopathy of prematurity or neonatal acquired blindness have been argued for years. As the physiopathology of retinopathy of prematurity is concerned, intravitreal anti-VEGF injections seems to have the potential to be used in alternative or adjunctive treatment. Though the evidence-based data is not edequate yet, encouraging results obtained in cases with retinopathy of prematurity, in whom ablative treatment was either inapplicable or failed, indicate that anti-VEGF treatment protocols combined with laser or alone, could be established in the near future.

**Key Words:** Anti-VEGF, retinopathy of prematurity, treatment.

1- M.D. Proffessor, Gülhane Military Medical Academy Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY  
SOBACI G., gsobaci@gata.edu.tr

**Geliş Tarihi - Received:** 10.05.2012  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 17.05.2012  
**Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:102-110**

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:** M.D. Proffessor,  
Güngör SOBACI  
Gülhane Military Medical Academy Department of Ophthalmology, Etlik,  
Keçiören-Ankara/TURKEY

**Phone:** +90 312 304 58 56  
**E-Mail:** gsobaci@gata.edu.tr

## 1. PREMATÜRE RETİNOPATİSİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM

Günümüzde PR, yenidoğandaki önlenebilir körlüklerin en sık karşılaşılan nedeni olmaya devam etmektedir. Bu bağlamda gelişmekte olan ülkelerde üçüncü PR epidemisinde dahi söz edilmektedir.<sup>1</sup> Mutlu ve ark. yurdumuzda PR sıklığının ABD'dekine benzer olmakla birlikte ciddi PR oranının daha fazla olduğunu bildirmiştir.<sup>2</sup> 1986-7 yıllarında yürütülen CRYOROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında kriyoterapi uygulanan olguların yarısında başarısız (görme keskinliği<20/200) kalınması ile başlatılan ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında başarı oranını %75'lere yükseltmiştir.<sup>3,4</sup>

Bu bağlamda retina ablasyonunda daha az invaziv yöntemlerin (transpupiller veya transskleral diyot lazer) daha erken uygulamaları (eşik öncesi/artı hastalık öncesi) ile anatomik ve fonksiyonel başarının daha da artırılabilmesi, aktif PR olgularında %90'nın üzerinde başarılı olunabileceği ve evre-3'ten -4'e geçişin durdurulabileceği anlaşılmaktadır.<sup>5</sup> Bununla birlikte başarılı lazer ablasyon uygulamalarında bile yaşam boyu sürebilecek görsel morbidite (miyopi, katarakt, şaşılık vb.) artışı önemli güncel bir sorun olarak karşımızdadır.

ETROP çalışmasının 6. yıl sonuçları erken tedavinin özellikle yüksek riskli tip-1 PR olgularında istatistiksel anlamlı fonksiyonel başarı sağladığını ortaya koymuştur.<sup>6</sup> Bu sonuçlar, tip-2 eşik öncesi PR olgularının %50 kadarının regresyona uğradığı dikkate alındığında daha da önem kazanmakta ve ETROP ölçütleri ile gereksiz lazer uygulamalarına dikkatimizi çekmektedir.

Öte yandan Christiansen ve ark.,<sup>7</sup> belirttiği gibi tip-2 olguların yaklaşık %22'si tip 1'e ilerlemektedir. Bu risk PR aktivitesinin pik yaptığı 33-36. haftalar arasında daha fazladır; bu da bize bu dönemde yakın takip ve anında tedavi uygulanabilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Yakın takip ile argon/diyot lazer uygulanabilse bile, bu tip uygulamaların da etkinliğinin gözlenebilmesi için geçen süre (bazen 1 hafta) içinde bu değişiklikler daha da ileri patolojilerle sonlanabilmektedir.

Bu durumda, etyopatogenezinde çok iyi anlaşılabilirdiği üzere bu dönemde artmış olan VEGF düzeylerinin ve buna bağlı ileri patolojilerin gelişiminin en aktif biçimde önlenebileceği yöntemin intravitreal anti-VEGF uygulaması olduğu anlaşılmaktadır.

Anti-VEGF ajanlarının intravitreal yarılanma ömrü (ortalama 10-14 gün) dikkate alındığında VEGF aktivitesi ve buna bağlı neovasküler yapıların en belirgin olduğu bu süreçte (32-38. haftalar arası) intravitreal

anti-VEGF ilaçların bir kez uygulanması ile yeterli tedavi etkinliğinin sağlanabileceği öngörülmektedir.<sup>8</sup> ETROP'taki tedaviye alma ölçütlerinin, özellikle agresif posterior (AP) PR bulunan bölge-I ve bölge-II posterior tutulumlu olgularda yetersiz kaldığı gözlenmekte ve retinopati evresi ile birlikte artı hastalık öncesi retinopati bulgularının özellikle sistemik (çok düşük doğum ağırlığı, çok düşük doğum haftası, sepsis) ve lokal risk faktörlerinin (intraoküler hemoraji, aktif vaskularize pupiller membran) varlığında daha yakın takibi ile daha erken tedaviye başlanması önerilmektedir.

Lazer uygulamalarının ciddi bir eğitim ve maliyet gerektirdiği, uygun ve zamanında yapılmadığında başarısız olmakla kalmayıp kalıcı sorunlara yol açabileceği de unutulmamalıdır.

Bu ve benzeri nedenler güncel oftalmoloji pratiğimizde öteden beri alışkın olduğumuz intravitreal anti-VEGF uygulamalarını PR olguları için gündemde tutmaktadır. Ayrıca, özellikle lazer tedavisinin uygulanmadığı koşullarda (kornea bulanıklığı, pupiller genişlememe, pupiller vaskularizasyon, katarakt, intraoküler/preretinal hemoraji vb.) günümüz göz hekimlerinin alışık olduğu intravitreal anti-VEGF uygulamaları daha da önem kazanabilir.

Lazer ablasyonundaki sorunlara ilave olarak, PR gelişiminden birinci derecede suçlu tutulan oksijen basıncının rolü bilinmekle birlikte hedef oksijen saturasyonu konusu hala tartışmalıdır.

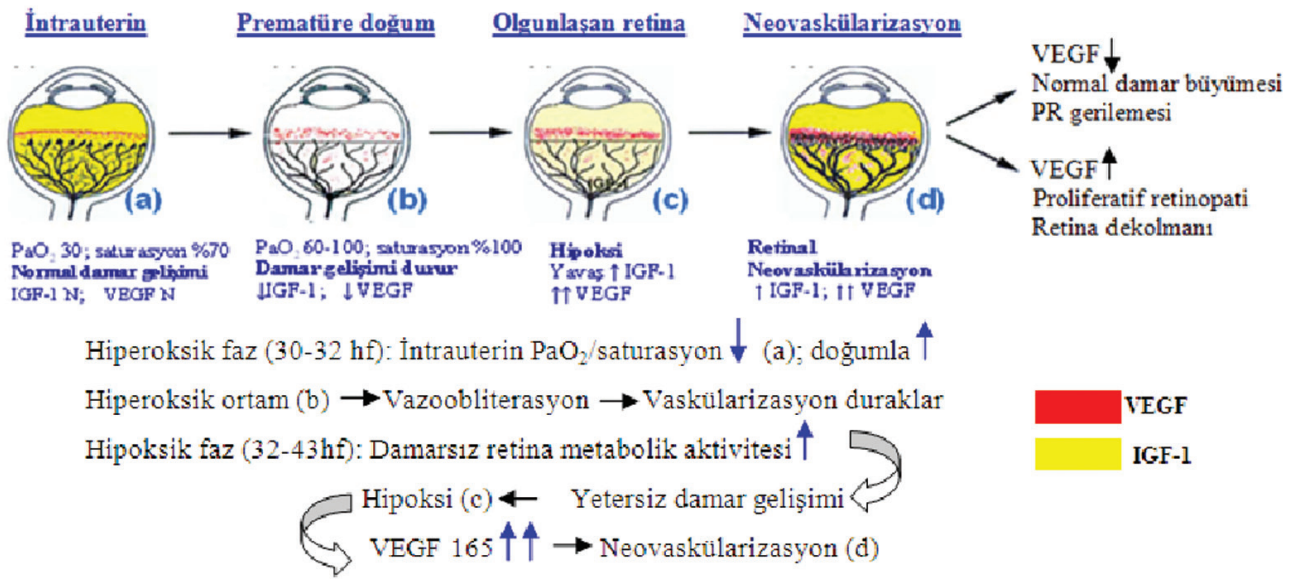
Prematüre retinopatisi için profilaktik tedavi kavramının gerçekleştirilmesinin zaman alacağı anlaşılan günümüz koşullarında WINROP vb. çalışmalarda retinopati gelişimini önceden saptamaya yönelik çalışmaların sonuçları beklenmektedir.<sup>9</sup>

Bebek doğum ağırlığının hızla artması yanı sıra serumda İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) düzeyindeki artışın bu maksatla kullanılabilmesi anlaşılmaktadır.<sup>10</sup> Bu kapsamdaki çalışmalar henüz rutin klinik uygulamaya geçirilebilmiş değildir.

## 2. PR ETYOPATOGENEZİ VE KLİNİK BULGULARININ ANTI-VEGF TEDAVİSİ İLE İLİŞKİSİ

PR postmenstrüel 31-32. haftalarda başlar ve sonraki 2-5 hafta içinde zirve yapar. PR evre-1 ve -2'de ve bazen erken evre-3'te gerileyebilir.

Doğumsal (genetik alt yapı, düşük doğum haftası ve düşük doğum ağırlığı) ve edinsel risk faktörleri (anormal oksijen saturasyonu, sepsis vb.) ile olguların %10-15 kadarında evre-4 ve -5 ile körlükle sonuçlanan bir gidiş izlenir.<sup>12,13</sup>



**Şekil:** Prematüre retinopatisinde damar gelişimi IGF/VEGF kontrolü şematik gösterimi. (Kaynak: Jing Chen, Lois E. H. Smith. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis 2007;10:133-140).

Etyopatogenezi dikkate alındığında PR göz içi anti-VEGF uygulamaları için uygun bir adaydır. Çünkü:

- Günümüzde VEGF bağımlı damarsal göz içi patolojilerinde (ven kök tıkanıklığı, ven dal tıkanıklığı, diyabetik retinopati vb.) anti-VEGF uygulamalarına ait olumlu klinik tecrübelerimiz vardır,

- VEGF PR'de proliferatif/eksüdatif aktiviteden sorumlu moleküllerin başında gelmektedir ve PR gelişimi sürecinde belirli bir dönemde artmaktadır. Bu dönemde uygulanabilecek anti-VEGF tedavisinin PR'nin ileri evrelere gidişini önleyebilme potansiyeli vardır.<sup>14</sup>

VEGF otokrin, parakrin yaşamsal bir faktördür.<sup>15</sup> Organizmada pek çok organ ve dokuda, gözde ise retina pigment epitelinde (RPE) üretilmektedir.<sup>16,17</sup> Nöral retinada VEGF reseptörleri vardır.<sup>18</sup> Retina pigment epiteli kaynaklı VEGF RPE gelişimi kadar, koryokapillaris gelişiminde de rol alır.<sup>15</sup> VEGF'nin değişik molekül ağırlığında 5 izomeri vardır.<sup>19</sup> Bunlardan anjiyogenetik etkinliğin gözlendiği asıl izoformu olan VEGF-A PR'de anjiyogenezisten sorumlu temel aracı moleküldür, yapımı retinadaki hipoksi bağımlı olarak düzenlenmektedir. VEGF-A endotel hücrelerindeki etkisini membrana bağlanmış, tirozinaz grubundan 2 farklı reseptörü (VEGFR-1 ve VEGFR-2) üzerinden gerçekleştirmektedir. Bunlardan VEGFR-1 tüplerin ve endotel hücrelerin birleşmesini kontrol ederken, VEGFR-2 endotel hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonunda rol almaktadır.<sup>20-22</sup> Yeni doğanda ilk haftalarda serum örneklerinde VEGF-A düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>23,24</sup> VEGF'in özellikle VEGF-A'nın PR'de neovaskülarizasyon ve permeabilite bozukluğu ile giden patolojik gelişmelerdeki rolü iyi tanımlanmıştır.<sup>25</sup>

Ashton hipotezi dikkate alındığında postmenstrül 30-32. haftada başlayan VEGF düzeyi artışı proliferatif fazdaki patolojilerden sorumlu temel biyomolekül olarak görülmektedir (Şekil). Bu bağlamda, lazer ve kriyo tedavilerindeki etkinliğin, retina fotoreseptör ve pigment epiteli ablasyonu ile hem VEGF gereksiniminin azaltılması hem de VEGF yapımının azaltılmasına bağlı olabileceği anlaşılmaktadır. İntravitreal anti-VEGF tedavi uygulamasında amaç, ortamda anjiyogenezis ile başlatılan patolojik süreçten sorumlu tutulan aşırı VEGF düzeylerinin dengelenmesini sağlayarak proliferatif sürecin yavaşlatılması yada tamamen durdurulmasıdır.

Doğumdakine göre hipoksik ortama alışkın olan fetüste erken doğumda normal atmosferik basınç etkisinde göreceli hiperoksik oksijen etkisi altında kalan immatür retinal vasküler yapılarında gözlenen spazm/tıkanma ile erken fazda (postmenstrüel 22-30 haftalar arasında) geçici bir gerileme gözlenir (Evre 1). Buna yaklaşık 28. haftada hyaloid ve tunika vasküloza lentis apoptozu eşlik eder.

Damardan yoksun fovea ise gelişimini 30. hafta civarında tamamlar. Gelişmekte olan retinal vaskülarizasyondaki duraklama ile birlikte damar gelişiminden bağımsız gelişimini sürdüren nöral retina periferinde temporal kadranda daha belirgin olmak üzere (temporal perifer-bölge-III damarlanması miyadında doğuma kadar devam eder) damarlanmasını tamamlayamamış vasküler/göreceli bir retinal iskemi alanı kalır (Evre 2). Bu alanlardan damar çağırıcı faktör olarak ortama salınan VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) düzeylerindeki artış retinal damarlarda ilerlemeyi başlatır.

Bu dönemde diğer intrinsek faktörlerle birlikte vaskülojenesisini tamamlayamamış immatür damarların yapısal ve işlevsel yetersizlikleri ve vitreusta artan VEGF sonucu bu damarların retina düzlemi dışına proliferasyonu ile postmenstrüel 31-45. haftalarda PR proliferatif döneme geçer (Evre 3). Ekstraretinal neovasküler yapıların retina ve vitreusta oluşturduğu fibrovasküler değişiklikler ile PR'nin Evre 4 (4a; makülayı tutmayan retina dekolmanı, 4b; makülayı tutan retina dekolmanı) ve Evre 5 (açık/kapalı huni tarzında ileri evre retina dekolmanı) ile sonlandığı gözlenir.

### 3. PR TEDAVİSİNDE KULANILAN ANTI-VEGF İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

Oftalmolojide anti-VEGF ilaç olarak halen 3 ilaç: pegaptanip sodyum (PS), bevakizumab (BVZ) ve ranibizumab (RBZ) mevcuttur. Bunlardan PR tedavisinde en sık kullanılanı intravitreal BVZ dir (İV-BVZ). Bunlardan selektif VEGF (VEGF-A) inhibitörü olan PS (Macugen, OSI/Eyetech, Pfizer) ilk tedavi ajanı olmasına karşın diğer pan-VEGF blokajı yapan ilaçlara göre daha az uygulama alanı bulmuştur.

Kaynakçada intravitreal PS (İV-PS) uygulanmasına ait bir çalışma vardır.<sup>26</sup> Kaynakçadaki çalışmaların çoğu İV-BVZ uygulamasıdır. BVZ diğer anti-VEGF ajanlara kıyasla PR'nin primer tedavisinde tercih edilmektedir; BVZ (Avastin, Genentech Inc., South San Francisco, CA) humanize anti-VEGF monoklonal antikorudur. Metastatik kolorektal kanser tedavisinde onaylanmış ilk biyomoleküldür. BVZ işlevleri farklı 2 reseptör aracılığı ile VEGF'e direkt olarak bağlanarak etkisizleştirir.

Antipermeabilite ve antianjiyogenetik etkileri yanı sıra diğer sitokinler ve kemokinler ile etkileşiminde antiinflamatuvar özellikleri vardır.<sup>27</sup> Bu özellikleri geçmişte tedavisinde zorlandığımız retinal vasküler proliferatif/ödematöz/eksüdatif patoloji ile seyreden pek çok hastalıkta günümüzde kayda değer başarılar elde edilmesini sağlamıştır. İnsanlaştırılmış monoklonal VEGF-A antikorunu olan RBZ, BVZ'dekinden farklı olarak yalnızca Fab antijenine karşı oluşturulmuş antikor fragmanı olan yapısı ile Fc kısmından yoksun olduğundan daha düşük molekül ağırlıklı (148kD karşılık 48kD) olup teorik olarak retinaya penetrasyonunun daha fazla olması beklenir.

Bununla birlikte göz dışına çıkışı daha kolay olması da beklenen bu ilacın sistemik dolaşımdaki yarılma süresi çok daha kısa sürelidir (2-4 saate karşılık 2-3 hafta). Bu özellikleri ile olası sistemik sorunların başında yer alması beklenen beyin gelişimi üzerindeki yan etkilerinin daha az, retinadaki etkisinin ise daha fazla olması beklenir.

Ancak BVZ'nin göz içi konsantrasyonlarının daha etkin dozlarda, daha uzun süreli göz içinde kalması (yaklaşık 3 güne karşılık 10 gün) nedeniyle RBZ'e göre daha avantajlı olduğu; PS'nin ise PR'nde anjiyogenezisten sorumlu temel molekül olan VEGF-A'yı inaktifleştirirken, pan-VEGF blokerlerden (BVZ, RBZ) farklı olarak retina ve koroidin nöral gelişimini engellemeden anjiyogenezisi durdurduğundan, tercih edilmesi gereken asıl ilaç olduğu ileri sürülmektedir.<sup>28</sup> İntravitreal BVZ'ye kıyasla güncel uygulamalardaki kabulü dikkate alındığında İV-RBZ'nin medikolegal bakımdan göreceli bir avantaj sağladığı ileri sürülebilir.

Bu ilaçlar ve aralarında en çok çalışılan BVZ'nin yenidoğanda intravitreal uygulanmasında farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri henüz tam anlaşılamamıştır. Bilgilerimiz hayvan çalışmaları ve diğer gözdeki düzeyler ile serum düzeyleriyle sınırlıdır.<sup>29,30</sup> Bununla birlikte 42. haftada 0.50 mg İV-BVZ uygulanan olgunun 52. haftasında yapılan histopatolojik, anjiyografik ve elektrodiagnostik çalışmalarında toksisite gözlenmemesi ve bebeklerde solid tümörlerdeki BVZ tedavisindeki tecrübeler bu dozdaki intravitreal BVZ uygulamasının toksik olamayacağını düşündürmektedir.<sup>31,32</sup>

Zamanında ve etkin dozda uygulandığında anti-VEGF ilaçlar tedavi etkinliklerini:

1. Aşırı VEGF'in permeabilite etkisini azaltarak,
2. Arka kutupta artı hastalıkta gerileme sağlayarak,
3. Eksüdatif retina dekolmanında düzelleme sağlayarak,
4. Ekstravasküler neovasküler yapıları geriletirerek ve
5. Tunika vasküloza lentiste (iris ve pupilla) gerileme ile gösterirler.<sup>33</sup>

### 4. PR TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL ANTI-VEGF İLAÇ UYGULAMA YÖNTEMİ

Genelde erişkindekine benzer koşullarda, yarı steril veya tercihen ameliyathane koşullarında ve yenidoğan ya da anestezi uzmanı eşliğinde, monitorizasyon altında, topikal anestezi ile uygulanabilir. Hekimin maske takması, eldiven giymesi ve bebeğin pupilasının yarı yarıya seyreltilmiş midriyatik-sikloplejik damlalar (tropikamid %0.5) ile genişletilmiş olması tercih edilir (enjeksiyon hemen sonrasındaki fundus takibi için).

Baş pozisyonunun sabitlenmesini takiben povidon iyot (%10) ile kapak ve kirpik temizliği sonrası yenidoğana uygun kapağı tutan eğik, uçları kapalı kapak ekartörü yerleştirilir. Topikal anestezi ve %5 povidon iyot göze damlatılır ve bir dakikadan az olmamak üzere beklenir.



Tercihen topikal anesteziye ya da geniş spektrumlu antibiyotikli damla ile povidon iyot uzaklaştırılır. Limbustan 1-1.5 mm geriden tercihen üst nazal kadranda üst rektus kenar iz düşümüne denk gelecek alana %5 povidon iyot emdirilmiş aplikatör ile atuşman yapılır.

Tercihen ucunda 30 gauge (G) iğne bulunan insülin enjektörü ile erişkindekinin tercihen yarı dozu (RBZ için 0.3 mg, BVZ için 0.75 mg'a çıkılabilir) vitre merkezine yöneltilmiş iğne ucunun 2/3'ü göz içinde olacak, ancak lense değmeyecek tarzda tanjansiyel olarak girilip (lens hasarı oluşturmamak üzere BEAT-ROP çalışmasında limbustan 2.5 mm kadar geriden temporal kadranda henüz avasküler olan nöral retinadan enjeksiyon yapıldığı bilinmektedir) ilacın tamamı bir defada (tercihen iğne ucu indirekt oftalmoskopta vitre merkezinde görülmekte iken) enjekte edilir.

Hemen sonrasında çıkış deliğine kısa süreli (30 saniye kadar) bası uygulanır, indirekt oftalmoskopta santral retinal arter pulsasyonu takip edilir. Kan akımının durması ve 1 dakika içinde akımın geri dönmemesi halinde (tercihen el biyomikroskopu altında) limbusta tanjansiyel ve iris düzlemi üstünde kalacak tarzda göz içine verilen miktara yakın humör aköz aspire edilir.

Göze ilk gün için tercihen 2 saat aralıklı sonraki 3 günde ise 5 kez olmak üzere antibiyotikli ve kortikosteroidli geniş spektrumlu damla (Netildex, netilmisin+deksametazon, Teka Teknik Cihazlar Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul vb.) uygulanması istenir ve hasta rutin takiplerine ilaveten 1 saat, 1 gün ve 3 gün sonra göz içi enfeksiyon ve basınç yükselmesi bakımından kontrol edilir.

## 5. PR TEDAVİSİNDE ANTI-VEGF İLAÇLARIN KLİNİK UYGULAMALARI

### 5.1. PR'de Anti-VEGF Monoterapi Uygulamaları

Bu konudaki makalelerin çoğu olgu sunumu olmak üzere retrospektif veya prospektif olgu serilerinden oluşmaktadır. Halen kaynakçada prospektif, kontrollü, randomize ve çok merkezli tek çalışma BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışmasıdır.<sup>34</sup>

#### 5.1.1. PR'de İV-BVZ Tedavisi

##### 5.1.1.1. BEAT-ROP Çalışması

Bu çalışma, Mart 2008 ve Ağustos 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş, faz-2 çalışmadır. Otuz hafta ve altı doğum haftasına, 1500 gr ve altı doğum ağırlığının, bölge-I ve -II'de (posterior) artı hastalığın eşlik ettiği evre-3 PR olgularını kapsar. Olgular iki gruba ayrılmıştır: Grup 1 İV-BVZ (0.625 mg; 75 hasta; 150 göz), Grup 2 lazer (75 hasta; 150 göz).

Birinci yılın sonunda temel değerlendirme kriteri olan 54. postmenstrüel haftadan önce rekürrens bakımından lazer ve İV-BVZ arasında anlamlı fark bulunmuştur (İV-BVZ grubunda %4, lazer grubunda %22). Bölge -I olgularda İV-BVZ grubunda %6, lazer grubunda ise %42 oranında ilave tedavi gereksinimi olmuştur.

Bölge 2 olgularda ise anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla %5 ve %12). Sonuç olarak, İV-BVZ asıl olarak bölge-I hastalıkta etkili bulunmuştur ve İV-BVZ'deki geç nüks (9'a karşı 16. hafta) olgularda uzun süreli takip gerektirir.

İstatistiksel anlamlı olmasa da İV-BVZ'de daha fazla entübasyon gereksinimi ve ölüm görülmesi ise düşündürücüdür.<sup>34</sup>

#### 5.1.1.1.1. BEAT-ROP Çalışmasının Zayıflıkları

Beat-ROP'ta göze çarpan zayıf taraflar:

1. İV-BVZ emniyeti için hasta sayısı yetersizdir;
2. Tedavide güncel endikasyon olan yüksek riskli eşik öncesi hastalık yerine eşik hastalık tercih edilmiştir;
3. Takip süresi yetersizdir;
4. Hastalarda İV-BVZ ve lazer uygulama zamanları ve yaşları farklı (standart sapma 54 haftayı geçiyor),
5. Okuyucular için ve okuyucular arasındaki farklar açıklanmamıştır;
6. İlk çalışmaya alınanlarda başarıyı değerlendirme kriterleri farklı;
7. 2.5 mm geriden uygulanan enjeksiyonlarda retina yırtığı riski vardır;
8. Lazer grubunda özellikle bölge I'de %42 oranında rekürrens bildirilmiş, oysaki güncel makalelerde eşik öncesi hastalık tedavisi ile %70-87.5 arasında iyi anatomik sonuç bildirilmiştir;
9. İV-BVZ grubunda rekürrens daha geç deniyor ancak lokalizasyonu ve karakteristiği belirtilmemiştir;
10. Bu çalışmanın fonksiyonel başarı ve uzun dönem sonuçları bilinmemektedir.

#### 5.1.1.2. PR'de Diğer İV-BVZ Monoterapi Çalışmaları

Sınırlı sayıdaki bu çalışmalarda farklı uygulamalar mevcuttur. Bu farklılıklar;

1. Uygulanan dozlar değişkendir- 0.4mg<sup>35</sup>; 0.625 mg<sup>34</sup>; 0.75 mg<sup>36</sup>; 1.25 mg.<sup>37</sup>
2. Takip süreleri değişken- en uzun takip 1 yıl.<sup>36,38</sup>
3. Endikasyonları değişkendir- evre 3 <sup>34,36</sup>; Evre-4 ve Evre-5.<sup>35,37</sup>
4. Uygulama zamanları değişken- 35. hafta <sup>37</sup>; 38. ve 40. hafta.<sup>34</sup>

5. Enjeksiyon sayıları değişken- genelde tek enjeksiyon,<sup>37</sup> ancak tekrarlanan enjeksiyon bildirimleri de vardır.<sup>36</sup>

6. ROP evresi için uygulama endikasyonu değişken- evre 3'te sıkı pupilde ve intraoküler hemorajide yeterli görüş sağlanamadığında, erken intravitreal membran oluşumunda veya agresif posterior PR (AP-PR) varlığında gibi.<sup>35,39,40</sup>

### 5.1.2. PR'de İV-RBZ Tedavisi

Klinikte özellikle koroid neovasküler membran, neovaskularizasyon ve ödem ile seyreden pek çok retina patolojilerinde etkin ve emniyetli olarak kullandığımız RBZ'nin PR'de kullanımı az olmuştur.<sup>41</sup> Orozco-Gomez ve ark., prospektif çalışmalarında 32 hafta altında doğum haftası (ortalama 29.9±2.6 hafta) ve 1500 gr altında doğum ağırlığı (ortalama 1120±253 gr) olan eşik veya eşik öncesi artı hastalıklı 17 PR olgusunda (34 göz) %100 oranında regresyon gözlemişlerdir.<sup>42</sup>

### 5.1.4. PR'de Anti-VEGF Monoterapide Yanıt Bekleyen Sorular<sup>43</sup>

Bunlar:

1. Endikasyon,
2. Verilecek ilaç dozu,
3. Tedavinin zamanlaması,
4. Yan etkileri,
5. Hangi evrede, nasıl, ne kadar?,
6. Hangi anti-VEGF ilaç?,
7. Lokal ve sistemik toksisite.

Bunları belirlemek için daha geniş serili, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır

Quiroz-Mercado ve ark.,<sup>44</sup> tek seans anti-VEGF'in (BVZ) lazer kadar etkili olduğunu ve evre-3'ten evre-4'e geçişi %90 olguda durdurduğunu göstermişlerdir. Ancak ileri PR (bölge-I) olgularında ortalama 4 ay içinde nüks oluştuğunu ve bunun önlenmesi için intravitreal anti-VEGF tekrarları gerektiği bildirilmektedirler.<sup>34</sup>

### 5.1.5. PR'de Anti-VEGF Monoterapide Çekinmeler<sup>45</sup>

Bunlar VEGF'in trofik etkileri ile ilgilidir:

1. VEGF'in akciğer maturasyonu, bütünlüğü ve fonksiyonunun devamlılığındaki etkisi,
2. Kronik VEGF blokajı-amfizem ilişkisi,
3. Böbrek maturasyonu ve devamlılığı,
4. Karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkisi,
5. Kırık iyileşmesindeki anjiyogenetik ve osteojenik etkisi,

6. Santral sinir sistemi gelişimindeki etkisi,

7. PR'li bebeklerde sistemik dolaşıma geçiş gösterilmiştir.<sup>46</sup>

Bunlarla birlikte VEGF, PR gelişiminden sorumlu tek faktör olmayıp diğer pek çok biyomolekül (FGF, PDGF, Anjiyopoetin 1 ve 2, TGF-β, integrinler, kadherin, matris metalloproteinazlar ve plazminojen aktivatörleri vb.) rol oynamaktadır. Ortamda VEGF inhibisyonu sonrası gelişen yeni durum (homeostazis) tam olarak kestirilememektedir.

İntravitreal anti-VEGF'lerin hiçbirinin PR'de klinik uygulama endikasyonunun bulunmadığı (kullanımı halen endikasyon dışı!) unutulmaması gereken medikolegal bir zorunluluktur. Avery makalesinde 625 mikrogram yerine 6.25 mikrogram İV-BVZ'nin PR tedavisi için yeterli olabileceğinden bahisle olası sistemik sorun riskini azaltmak amacıyla İV-RBZ uygulanmasını önermiştir.<sup>8</sup>

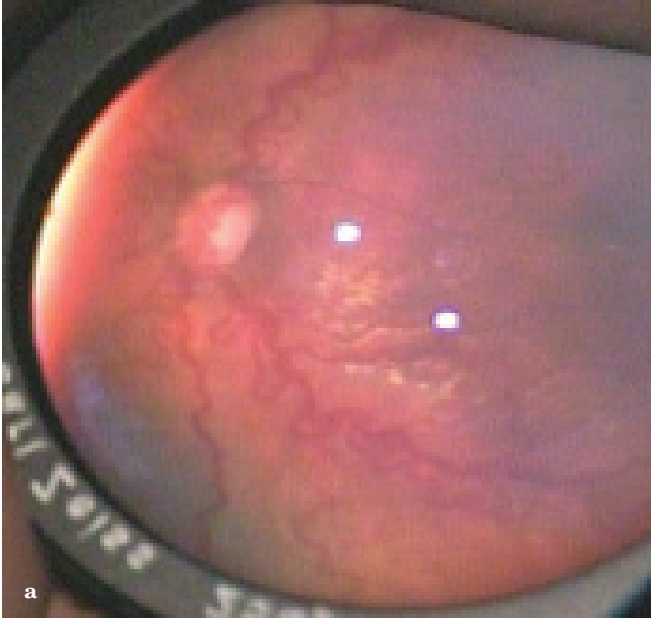
### 5.1.6. PR'de Anti-VEGF (İV-BVZ) Komplikasyonları

PR'de İV-BVZ komplikasyonu genelde nadirdir. Çoğu 1 yıllık takiplerde lokal ve sistemik yan etki profili iyi olmakla beraber uzun süreli lokal ve sistemik yan etki hakkında veri yoktur. Bildirilen komplikasyon veya yan etkilerden en önemlileri:

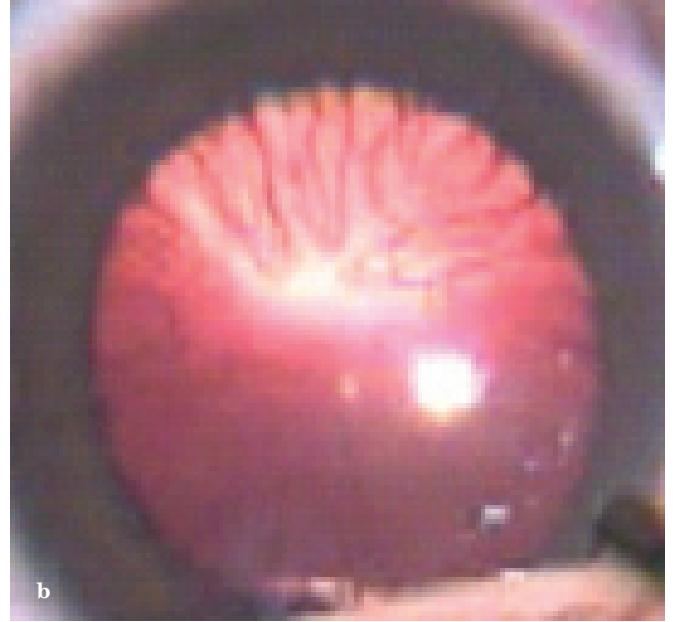
1. Fibrovasküler kontraksiyonda artış: Özellikle Evre-4a ve 4b'de membran kontraksiyonu ile traksiyonel/kombine retina dekolmanına ilerleme.<sup>35,47,48</sup> Kusaka ve ark.,<sup>49</sup> Evre-3 artı hastalık ve evre-4a PR'li gözlerin %13'de (3/23) traksiyonel retina dekolmanı geliştiğini bildirmiştir.
2. Koroid rüptürü.<sup>50</sup>
3. İntraoküler hemoraji, retinal hemoraji ve vasküler kılflanma.<sup>51</sup>

### 5.1.7. PR'de Anti-VEGF monoterapide Kaynakça Destekli Öneriler<sup>34,35,52</sup>

1. Özellikle bölge-I vasküler aktif PR'inde tercih edilebilir.
2. Fibrotik sürecin etkin olduğu ileri evre (evre-4 ve 5) PR'inde dikkat edilmeli- kontraksiyon artışı?
3. Retinal muayeneyi engelleyen tunika vasküloza lentis, iris rijiditesi, retinal ve intravitreal hemorajilerde lazer veya cerrahi öncesi kullanılabilir.
4. Bebeğin genel durumunun lazer veya cerrahiye uygulamaya olanak vermediği durumlarda tercih edilebilir.
5. BVZ monoterapisi yapılanlarda retinal non-perfüzyon ve vasküler loop kalıcılığı daha uzun; BVZ sadece var olan VEGF'i bloke ediyor, VEGF üretimini azaltmak için BVZ+lazer kombinasyonu düşünülmeli. Özellikle bölge-I vasküler aktif PR'de tercih edilebilir.



Resim 1a: Sağ göz PR.



Resim 1b: Sağ göz PR.

## 5.2. PR'de Kombine Lazer ve Anti-VEGF Tedavi

### 5.2.1. PR'de Kombine Lazer ve Anti-VEGF Tedavi Avantajları

Genel olarak lazer eşliğinde ve öncesinde uygulanan anti-VEGF tedavilerde anjiyogenezisin ve buna bağlı kanamanın/eksüdasyonun durdurularak aşırı (doz ya da miktarda) lazer uygulamasına ve/veya lazer uygulamasının tekrarına gerek kalmadan ve emniyetle PR'nin başarı ile tedavi edilebildiği bildirilmiştir. Bu kombinasyonda beklenen amacın lazer tedavisine optimum yanıtın en kısa sürede sağlanıp, uzun süreli olarak devam ettirilmesi olması gerektiği anlaşılmaktadır.<sup>37,53-55</sup>

### 5.2.2. PR'de Kombine Lazer ve Anti-VEGF Tedavi Klinik Uygulamaları

Hemen hepsi İV-BVZ ile kombine uygulamalardır, ancak değişiklerdir. Bu çalışmalarda;

1. Uygulanan doz değişikdir-0.4 mg;<sup>35</sup> 0.60 mg;<sup>37</sup> 1.25 mg.<sup>37</sup>
2. Uygulama öncelik sırası ve aralığı değişikdir-lazer ile eş zamanlı;<sup>53</sup> veya lazerden önce (1-3 gün).<sup>36</sup>
3. Takip süreleri değişik- en uzun takip 1 yıl <sup>38</sup>
4. Endikasyon değişikdir:
  - a. AP-PR'de<sup>35,53,54</sup>
  - b. Evre -3'te<sup>37,53,54</sup>
  - c. Lazere yanıtız ve hızla Evre -4'e ilerleyen PR'de kurtarma tedavisinde.

#### 5.2.2.1. Örnek Olgu

Resim 1a,b'de kliniğimizde kombine tedavi uygulanan olgunun ameliyat öncesi sağ (Resim 1a,b) ve Sol (Re-

sim 2) gözünün görünümü izlenmekte. İkiz eşi olarak normal yolla doğan, 25 haftalık doğum haftası ve 660 gr doğum ağırlığına sahip, respiratuvar distres sendromu, sepsis, kan transfüzyonu ve mekanik ventilasyon gibi risk faktörleri de bulunan erkek prematüre bebeğin doğumdan 8 hafta sonra (33. hafta) yapılan muayenesinde: Sağda bölge-2'de evre 2 ve temporalde 4 saat kadranı evre 3 PR ile birlikte ciddi artı hastalık ve pupilla genişlememesi (pupillar vaskülarize membran), solda ise bölge 2a'da evre-2 ve 2 saat kadranı evre 3 PR ile birlikte orta derecede artı hastalık mevcuttu. Her iki göze sırasıyla 33. hafta içinde uygulanan diyot lazer fotokoagülasyon ve 34. hafta içinde uygulanan ilave diyot lazer ve İV-BVZ tedavileri (sol gözde sağdan 3 gün sonra) sonrası her iki gözde PR'de belirgin gerileme saptandı ve ileri evreye (Evre 4-5) gidiş gözlenmedi.



Resim 2: Sol göz PR.

### 5.2.3. PR'de Kombine Lazer ve Anti-VEGF Tedavi Komplikasyonları

İlaçların intravitreal uygulanmasına ait yan etki ve komplikasyonların (enfeksiyon, travma vb.) eklenmesi yanısıra intravitreal anti-VEGF ilaçların göz dışına ve sistemik dolaşıma kaçması (özellikle İV-BVZ için) dikkate alınmalıdır.

Aktif fibrovasküler traksiyonların varlığında intravitreal anti-VEGF uygulandığında, yalnızca lazer uygulanmasından bir süre sonra inaktif olarak sabitleşecek alanlarda fibrovasküler traksiyon ile retinal ablasyonun başarılı olma olasılığı ortadan kalkabilir.<sup>35</sup>

Ayrıca bu kombinasyonda lazer uygulamalarına ait erken dönem (makula hasarı, kornea ödemi, iris hasarı, intraoküler hemoraji ve katarakt gelişimi) ve geç dönem (makular çekilme, miyopi, epimakular membran vb.) olası sorunların antiVEGF etkisinde artabileceği hususu dikkate alınmalıdır.

### 5.2.4. PR'de Kombine Lazer ve Anti-VEGF Tedavide Yanıt Bekleyen Sorular

Bunlar:

1. Endikasyon,
2. Verilecek ilaç dozu,
3. Tedavinin zamanlaması,
4. Yan etkileri,
5. Hangi evrede, nasıl, ne kadar?,
6. Hangi anti-VEGF ilaç?,
7. Lokal ve sistemik toksisite.

Bunları belirlemek için daha geniş serili, çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yukarıda sıralanan nedenler, intravitreal Anti-VEGF ilaçların PR'de monoterapi ve/veya kombine tedavide lazer uygulamasına iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Ancak; lazer fotokoagülasyon uygulamalarına kıyasla intravitreal anti-VEGF uygulamalarının PR tedavisindeki yeri, uygulama yöntemleri ve uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmemektedir.

Bu bağlamda, endikasyonunda ve etkin uygulandığında lazer fotokoagülasyon ile olguların çoğunda (%90'a varan) yeterli fonksiyonel başarı sağlanabildiği ve oluşan hasarın retina ile sınırlı kaldığı unutulmamalıdır. Mevcut sınırlı sayı ve takip süreli çalışmalarda PR'de Anti-VEGF tedavi ile lazerdekine kıyasla yüksek oranda anatomik ve fonksiyonel başarı sağlandığı gösterilmiş olsa bile, nöral gelişim aşama-

sını henüz tamamlayamamış olan yenidoğanda ileri yaşlarda gelişebilecek sistemik sorunların uygulanan Anti-VEGF tedavi ile ilişkilendirilmesi olasılığı medikolegal bir gerçek olarak karşımızdadır. Oftalmologların bu aşamada;

1. Teknik yada optik nedenlerle fotokoagülasyon uygulanamayan olgularda,
2. Lazer tedavilerine dirençli olduğu bilinen arka kutup tutulumlu agressif PR olgularında AntiVEGF monoterapi olarak,
3. Yüksek risk karakterli ve lazer tedavisine dirençli olup aktif neovaskülarizasyon ve eksüdayon ile seyreten ileri evre PR olgularında,
4. Evre 4a'da lokalize ekstartinal fibrovasküler traksiyon olgularında vitrektomi öncesi kurtarma tedavisi olarak uygulanması önerilebilir. Bu konudaki çok merkezli ve kontrollü çalışmaların uzun dönem sonuçları beklenmelidir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84:77-82.
2. Mutlu FM, Altınsoy HI, Mumcuoglu T, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in Turkey: frequency, outcomes, and risk factor analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:291-8.
3. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial for cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcome at 10 years *Arch Ophthalmol* 2001;119:110-8.
4. Good WV; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:233-48.
5. Parvaresh Modarres M, Falavarjani KG, Sadeghi K, et al. Transscleral diode laser retinal photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2009;13:535-8.
6. Quinn GE, Dobson V, Hardy RJ, et al. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Visual field extent at 6 years of age in children who had high-risk prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2011;129:127-32.
7. Christiansen SP, Dobson V, Quinn GE, et al. Progression of type 2 to type 1 retinopathy of prematurity in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:461-5.
8. Avery RL. Bevacizumab (Avastin) for retinopathy of prematurity: wrong dose, wrong drug, or both? *J AAPOS* 2012;16:2-4.
9. Löfqvist C, Hunsen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009;127:622-7.
10. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, et al; for the WINROP Consortium, Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012;9.
11. Hellstrom A, Peruzzi 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.



12. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.
13. Good WV, Hardy RA, Dobson V et al. 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.
14. Ashton N. Oxygen and the retinal blood vessels. *Trans Ophthalmol Soc* 1980;100:359-62.
15. Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y, et al. Vascular endothelial growth factor expression in retina pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol* 2005;167:1451-9.
16. Ballerman BJ. Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int* 2005;67:1668-71.
17. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, et al. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol* 1998;140:947-59.
18. Maharaj AS, Saint-Geniez M, Maldonado AE, et al. Vascular endothelial growth factor localization in the adult. *Am J Pathol* 2006;168:636-48.
19. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Eur J Cancer* 1996;32:2413-22.
20. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-1039.
21. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9-22.
22. Stone J, Itin A, Alon T, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995;15:4738-47.
23. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995;376:62-6.
24. Himeno W, Akagi T, Furui J. Increased angiogenic growth factor in cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:127-32.
25. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:140-4.
26. Trese MT, Capone A Jr, Drenser K. Macugen in retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2330.
27. Wang J, Xu X, Elliott MH, et al. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes* 2010;59:2297-305.
28. Nishijima K, Ng Y-S, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor- $\alpha$  is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007;171:53-67.
29. Wu WC, Lai CC, Chen KJ, et al. Long-term tolerability and serum concentration of bevacizumab (avastin) when injected in newborn rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3701-8.
30. Nomoto H, Shigara F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4807-13.
31. Mintz-Hittner HA. Reply. *Retina* 2009;29:562-4.
32. Glade Bender JL, Adamson PC, Reid JM, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26:399-405.
33. Trese MT. Angiogenesis Meeting 2007; 23-24 Şubat, Bascom Palmer, Florida, ABD.
34. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Group Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
35. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, et al. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1061-3.
36. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, et al. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:6-10.
37. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28:13-8.
38. Rohipoor R, Ghasemi H, Ghassemi F, et al. Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1295-301.
39. 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;28:831-8.
40. Shaw P, Narendan V, Tawansy K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:75-6.
41. Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:457-9.
42. Orozco-Gómez LP, Hernandez-Salazar L, Moguel-Ancheita S, et al. Laser-ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity in umbral-preumbral disease. Three years of experience. *Cir Cir* 2011;79:207-14, 225-32.
43. Darlow BA, Gilbert C, Quinn GE. Promise and potential pitfalls of anti-VEGF drugs in retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2009;93:986.
44. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;29:127.
45. Hard AL, Hellström A. On the use of antiangiogenic medications for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2011;100:1063-5.
46. Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012;153:327-33.
47. Micieli JA, Surkont M, Smit AF. Asystematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148:536-43.
48. Zapeda-Romero C, Liera-Garcia JA, Gutierrez-Marure E, et al. Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye* 2010;24:931-933.
49. Kusaka S, Shima C, Mada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1450-5.
50. Atchaneevasakul LO, Trinavarat A. Choroidal ruptures after adjuvant injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2010;30:497-9.
51. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology* 2011;118:176-83.
52. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:182-7.
53. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1727-30.
54. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:233-7.
55. Lee JY, Chae JB, Yang SJ, et al. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1257-62.