

Prematüre Retinopatisinde VEBF Antikoru Tedavisi

VEGF Antibody Treatment for Retinopathy of Prematurity

Banu TURGUT ÖZTÜRK¹

1- M.D. Associate Professor, Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/YURKEY
TURGUT OZTURK B.,
zozturkbanuturgut@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 22.06.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 28.06.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:165-171

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
M.D. Associate Professor, Banu TURGUT ÖZTÜRK
Selcuk University Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmology, Konya/YURKEY

Phone: +90 332 224 45 52
E-Mail: ozturkbanuturgut@yahoo.com

ÖZ

İmmatür bebeklerde önemli morbidite nedenlerinden biri olan prematüre retinopatisinde (PR) görme kaybının önlenmesi için tedavinin zamanında planlanması gerekmektedir. Günümüze değin çeşitli medikal tedavilerin denenmiş olmakla birlikte bu hastalık için etkinliği kanıtlanmış tek tedavi laser fotokoagülasyondur. Ancak vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEBF) patogenezdaki önemli payının gösterilmesi ile birlikte birçok retina hastalığında olduğu gibi VEBF antikorumlarının intravitreal enjeksiyonu bu hastalıkta da gündeme gelmiştir. Güncel literatüre göre agresif posterior PR, tip 1 zon1 veya posterior zon 2 PR özellikle lasere yanıt alınmayan olgular ve evre 4 PR'ler başlıca uygulama endikasyonlarıdır. Ancak uygulama dozu ve zamanı halen tartışma konusudur. Yarım doz uygulama ile şimdiye kadar olumsuz bir sonuç bildirilmemiştir. En önemli oküler komplikasyonları fibröz membran traksiyonu, persistan avasküler retina, geç rekürrens olarak bildirilirken sistemik komplikasyon yalnızca bir olguda bildirilmiştir. Ancak intravitreal olarak verilen VEBF antikorumlarının sistemik dolaşıma geçtiği gösterilmiştir. Olguların uzun dönemli takipleri şaşılık ve miyopi açısından yüz güldürücü sonuçlar göstermektedir. Uygun hasta seçerken perifer retinanın uzun süre avasküler kalması, buna bağlı geç rekürrenslere ve intravitreal antikor uygulamaları için önerilen en az 80 hafta takip süresi gözönünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, tedavi, VEGF antikoru, ranibizumab, bevacizumab.

SUMMARY

Retinopathy of premature (ROP) remains a significant cause of morbidity in immature babies which warranted timely scheduled treatment to prevent visual loss. Laser photocoagulation is the only efficacy proven treatment for this disease though various medical treatments has been tried till nowadays. However with demonstration of the major role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of this disease, injection of VEGF antibodies for treatment came to the era as in many retinal diseases. Regarding the current literature aggressive posterior ROP, type 1 zone 1 and posterior zone 2 ROP especially laser refractory cases and stage 4 ROP are the main indications for application. However application dose and timing are already a matter of debate. There is already no adverse effect reported with half dose application. The major ocular complications are fibrous membrane traction, persistent avascular retina, late recurrence while there is a unique case report about systemic complications till now though systemic penetration of intravitreal VEGF antibodies has been demonstrated recently. Long term follow-up outcomes are promising in terms of myopia and strabismus. However prolonged avascular peripheral retina, related late recurrences and 80 week follow-up recommended for intravitreal VEGF antibody treatment for ROP are the main issues that should be considered when deciding on the treatment modality.

Key Words: Retinopathy of premature, treatment, VEGF antibody, ranibizumab, bevacizumab.

GİRİŞ

Körlüğe yol açması nedeniyle hem oftalmologlar hem prematüre bebekleri olan ailelerde ciddi bir stres nedeni olan premature retinopatisinin (PR) halen etkinliği kanıtlanmış tek tedavisi lazer fotokoagülasyondur.¹ Ancak literatürü taradığımızda E vitamini, retinoik asit, propranolol, balık yağı, taze plazma tranfüzyonu, kök hücre transplantasyonu gibi çeşitli medikal tedavi seçeneklerinin hastalığın gelişimini önlemek amacıyla uygulandığını görmek mümkündür.²⁻⁷ Gelişmiş olan PR'nin medikal tedavisi için ise bugün giderek kullanımı artan tedavi seçeneği vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) antikorumlarıdır. Hastalığın patogenezinde VEBF'nin primer anjiyogenik medyator rolünün gösterilmesini takiben retinanın diğer hastalıklarında kullanılan VEGF antikorumlarının intravitreal enjeksiyon yoluyla bu hastalığın tedavisinde de kullanılabileceği düşüncesini gündeme gelmiştir.⁸⁻¹²

PR'de alternatif tedavi arayışının bir diğer nedeni de zon 1 PR olgularında laser tedavisinin başarısızlığıdır. Bu olguların bilindiği gibi bir kısmında pupillanın büyümemesi yada fundusun net görülebilmesi nedeniyle laser tedavisi uygulanamamaktadır.¹³ Lazerin uygulanabildiği olguların ise CRYO-ROP çalışmasında %77.8'inde, ETROP çalışmasında %55.2'inde başarısızlık bildirilmektedir. Başarılı kabul edilen olguların dahi %30'unda görmenin 20/200'ün altında kaldığı, %20'sinden fazlasında maküler katlantı ve retina dekolmanı görüldüğü saptanmıştır.^{14,15} Daha ideal bir tedavi bulmak amacıyla 2007 yılında başlayan ilk uygulamalar agresif posterior premature retinopatisi olgularında yapılmıştır. Lazere ek tedavi yada monoterapi şeklindeki bu uygulamaları birçok olgu ve olgu serisi takip etmiştir.¹⁰⁻¹²

Anti-VEBF ile laser tedavisini karşılaştıran, halen prospektif çalışmalar arasında en fazla olgu içeren çalışma 2011'de yapılan BEAT-ROP çalışmasıdır. Tip 1 PR'li 150 bebeğin 300 gözüne laser yada VEBF antikoru olan bevacizumabın uygulandığı çalışmada 54. Haftada tekrar tedavi gereksinimleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar bevacizumab tedavisi uygulanan olgularda rekürrensini daha düşük olduğunu ve bu durumun özellikle zon 1 olgularda anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya konmuştur.¹²

Bu prospektif çalışma ve literatürdeki diğer olgu serileri ve çalışmalar anti-VEBF antikoru tedavisinin bebeğin genel anestezi almasına gerek kalmaması, perifer retinanın normal vaskülarize olması bu nedenle periferik görme alanının korunması, refraksiyon kusuru, şaşılık, ambliyopi gibi uzun dönem komplikasyonlarının daha azalması gibi önemli avantajlar taşıdığını göstermektedir. Ancak perifer retina vaskülarizasyonun çok uzun sürede tamamlanması ve bu süreçte neovaskülarizasyonlarda rekürrenslerin görülebilmesi nedeniyle bu olguların çok uzun süre takibi gerekmektedir. Bu nedenle BEAT-ROP çalışmasında takip süresinin 54 hafta olması önemli bir limitasyon olarak gösterilmektedir.^{12,16,17}

VEBF antikorumlarının tedavide sağladığı avantajlar kullanımının artması anti-VEBF tedavisinde diğer retina hastalıklarında da halen tartışılan birçok soru işaretini gündeme getirmiştir: Hangi olgulara, hangi ilacı, ne zaman, ne dozda, nasıl yapalım; tedavinin oküler ve sistemik yan etkileri neler, uzun dönem sonuçları nasıl vb. Literatürde şu an mevcut bilgiler ışığında bu soruların ancak kısmen yanıtlayabilmekteyiz.

Hangi Olgulara Yapalım?

Literatürdeki olgu serilerini incelediğimizde VEBF antikorumlarının 3 tip olguda başarılı olarak kullanıldığını görmekteyiz: Tip 1 PR'li zon 1 veya posterior zon 2 olguları, agresif posterior PR olguları ve evre 4 PR'li olgular.¹⁸⁻²⁰

Evre 4 olgularda uygulamalar vitrektomi öncesi vitreus bulanıklığını, artı hastalığı azaltmak, neovaskülarizasyonları geriletme amacıyla genellikle preoperatif yapılmaktadır. Ancak Cheng ve ark.,²¹ evre 4 PR'li 7 olgunun 14 gözünde yaptıkları uygulamada monoterapi olarak da anti-VEBF uygulaması ile başarılı sonuçlar bildirmiştir. Bu olgularda VEBF antikorumlarının paradoksik fibröz membran traksiyonuna yol açabildiği de bildirilmekte, bu nedenle evre 4 olgulardaki uygulamalarda gerkitiğinde 1 hafta içinde cerrahi yapılma imkanının olması önerilmektedir.²²⁻²⁶ Xu ve ark.,²⁵ PR nedeniyle vitrektomi uygulanan olgularda bevacizumab enjeksiyonunun tedavi başarısını artırdığını bildirmiştir. Retinanın yatıştırılma oranını vitrektomi+bevacizumab uygulanan olgularda %100 oranındayken, yalnız vitrektomi uygulanan olgularda %70 olarak saptanmıştır.

Anti-VEBF antikorumları uygulama protokolü de farklılıklar göstermektedir. Monoterapi olarak, laserle kombine yada lazere yanıtız olgularda uygulayan çalışmalar mevcuttur.

Ülkemizden Yetik ve ark.,²⁷ çalışmasında tip 1 PR'li, eşik veya agresif PR'li toplam 122 olgunun 238 gözüne monoterapi olarak toplam 253 bevacizumab uygulamasının 89.15±4.28 haftalık takip sonucunda tüm olgularda tam retinal vasküler maturasyon sağlandığı bildirilmektedir. Bu çalışmada 11 göze 2. Kez, 4 olguya 3. Kez enjeksiyon uygulanmıştır. Ancak perifer vaskülarizasyonun çok geç tamamlanması, rekürrensler ve bunlara bağlı daha uzun süreli ve daha sık takip monoterapi uygulamasının en önemli dezavantajını oluşturmaktadır.^{16,17,20,28,29} Bevacizumab monoterapisinin laserle karşılaştırıldığı çalışmalarda da her iki tedavi de hastalığın gerilemesinde başarılı bulunmuş ancak bevacizumab tedavisinde vizit sayısı daha fazla, takip süresi daha uzun iken, daha az miyopiye görüldüğü bildirilmiştir.^{30,31}

Lazer tedavisi ile kombine aynı seansta VEBF antikoru uygulamak özellikle agresif posterior PR'deki gibi şiddetli olgularda eldeki tüm silahları aynı anda uygulama imkanı sağlayarak tedaviyi güçlendirmektedir.^{18-20,32,33} Lazerle VEBF'nin kaynağı olan avasküler alan ortadan kaldırılmakta, VEBF antikoru ile de ortamda mevcut ve laser sonrası sentezlenen VEBF inaktif hale getirilmektedir.^{28,32} Bu tedavi şeklinde de lazere bağlı inflamasyon artışı nedeniyle kan retina bariyerindeki bozulmanın ilacın sistemik dolaşıma geçme oranını arttırabileceği çelişkisi gündeme gelmektedir. Ancak henüz bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Şimdiye kadar kombine uygulamalarda olumlu sonuçlar bildirilmektedir.¹² Kim ve ark.,³⁴ zon 1, evre 3 ve artı hastalığı olan 11 bebeğin 19 gözünü kapsayan çalışmalarında 11 göze arka polü koruyarak laser; 8 göze ise tüm avasküler alana laser uygulanmış aynı seansta tüm gözlere beraberinde bevacizumab enjeksiyonu yapılmış. Olguların takiplerinde artı hastalığın 1. günden, neovaskülarizasyonların 1. haftadan itibaren gerilemeye başladığı saptanmış. Avasküler olan arka polün laserlenmeden bırakıldığı yani korunduğu olgularda 32. günde normal vaskülarizasyonun başladığı ve 2. ayda tamamlandığı gözlenmiş ve anatomik olarak maküler çekinti, traksiyonel retina dekolmanı vb. olumsuz bir sekel saptanmamıştır.

Lazere yanıtız olgulardaki uygulamalarda ise paradoksik fibröz traksiyonlara yol açabileceğinden olgu seçiminde vasküler komponentin aktif olduğu uygun olguların seçimi önem arz etmektedir.^{12,16}

Hangi Anti-VEBF Antikorumu Tercih Edelim?

Anti-VEBF antikorumları arasında diğer retina hastalıklarındaki rekabet bu endikasyonda da devam etmektedir. En fazla uygulama bevacizumab ile bildirilmiş ancak ranibizumab faz çalışmaları da halen devam etmekte ve başarılı sonuç bildirilen olgu serileri literatürde görülmektedir.^{29,33,35-37} Bevacizumab ve ranibizumabın karşılaştırıldığı Chen ve ark.,³⁸ çalışmasında ise PR regresyonunda her iki molekülün de benzer etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Ancak bevacizumabın ranibizumaba göre erişkinlerde sistemik dolaşıma daha yüksek miktarda geçip daha uzun süre dolaşımda kaldığı bilinmektedir. Öte yandan prematüre bebeklerde ranibizumabın da daha küçük molekül yapısı nedeniyle daha fazla miktarda ve daha derine penetrasyon gösterdiği ve buna bağlı olarak koroid dolaşımını daha fazla etkileyebileceği de düşünülmektedir.^{39,40} Literatürde pegaptanib ve afliberceptin başarıyla uygulandığı olgu serileri de bulunmaktadır.⁴¹⁻⁴³

Ne Zaman, Nasıl ve Hangi Dozda Uygulayalım?

Anti-VEBF enjeksiyonunun 32 haftadan önce uygulanımı normal vasküler gelişimi bozarken, 42 hafta sonrası yapılan uygulamalarda TGF-B artışı fibrovasküler proliferasyona ve fibrotik bir traksiyona yol açabilmektedir. Bu nedenle 32-42 hafta arası uygulama için en uygun zaman aralığı olarak bildirilmektedir.^{16,44-47}

Intravitreal enjeksiyonun erişkinlerde olduğu gibi topikal anestezi altında limbusun hemen 1-1.5 mm gerisinden yapılması gerektiği bildirilmektedir.^{18,48}

Prematüre bebekte uygulamada en belirsiz kısım uygulama dozudur. Erişkin bir bireyin vitreus volumü 4ml iken preterm bir bebeğin vitreus volumü 1 ml'dir. Toplam kan volume ise erişkinde 5 lt, preterm bebekte 120 ml'dir. Bu fark sistemik dolaşıma geçen ilacın dilüsyon konsantrasyonu açısından erişkinle prematüre bebek arasında çok ciddi bir fark olduğu fikrini desteklemektedir.³⁹

İdeal uygulama dozu için hastalığın tamamen gerilemesine ve vaskülarizasyonun tamamlanmasına yeterli gelecek ancak retinaya toksik olmayacak dozun belirlenmesi gerekmektedir. Literatürde henüz bu kriteri sağlayan ve güvenilirliği kanıtlanmış bir doz mevcut değildir. Olgu serileri ve çalışmalarda çoğunlukla bebek gözünün erişkinin yarısı boyutunda olduğu, vitreusunun daha yoğun bir jel kıvamında olması varsayımından hareketle yarım doz yani ranibizumab için 0.25 mg bevacizumab için 0.625 mg uygulanmıştır.^{12,21,33,35,49,50} Tam erişkin dozu uygulayan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.^{23,51} Chauhan ve ark.,⁵¹ çalışmalarında 49 olguya erişkin dozda uygulamış ve 1 yıllık takip sonucunda olguların görsel uyarılmış potansiyel ve elektoretinogramlarının normal olduğunu bildirmiştir. Bebek vitreus hacminin erişkinin dörtte biri olmasından hareketle çeyrek doz (0.375 mg) bevacizumab uygulayan Harder ve ark.,⁵² ise artı hastalık olmadığında sadece neovaskülarizasyonları geriletmek için bu dozun yeterli olduğunu rapor etmişler. Spandau ve ark.,⁵³ ise 34 haftalık bebeğin ortalama aksiyel uzunluğunun 16 mm yani erişkinin üçte biri boyutunda olması nedeniyle 0.4mg bevacizumab uygulamasını terci etmişler ve başarılı sonuç bildirmişlerdir. Tasman ve ark.,⁵⁴ iki postmortem prematüre bebeğin incelemesinde vitreus volümünün erişkinin üçte birinden az olduğunu rapor etmişler, bu nedenle yarım doz (0.625 mg) uygulamanın yan etki riskini azaltmak için daha da düşürülmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Ancak Mintz-Hittner⁵⁵ 0.625 mg'ın bir toksisite bildirilene kadar en uygun doz olarak gördüğünü, düşük doz uygulamanın neovasküler rekürrensi arttırabileceği görüşündedirler ki Castellanos ve ark.,²³ olgu serilerinde tam doz uygulamaya rağmen 2 olguda neovaskülarizasyonda rekürrens bildirilmektedir.

Oküler Komplikasyonlar Neler?

Lokal olarak en fazla bildirilen ve en önemli komplikasyonlar arasında fibröz membran traksiyonu, persistan avasküler retina, geç rekürrens sayılabilir.

VEBF ve diğer bağ doku büyüme faktörleri arasındaki dengezlilik nedeniyle intravitreal VEBF antikoru uygulamaları sonucunda fibrovasküler membranların vasküler komponenti gerilerken fibröz komponentin daha fazla traksiyon yapmasına yol açabilmekteler.^{18,24,26,54,56} Geç rekürrensler ise tekrar eşik oluşumuna dahi yol açabilmektedir.⁵⁷ Bu nedenle tedavinin en önemli dezavantajı olarak gündeme gelmektedir.

Rekürrens monoterapi olarak VEBF antikoru enjeksiyonundan sonra 4-35. Haftalar arasında bildirilmektedir.^{12,23,50,58} Mintz-Hittner ve ark.,¹² 0.625 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası rekürrens zamanını ortalama zon 1 olgularda 19.2±8.6 hafta (postmenstrual 53.7±8.6 hafta), zon 2 olgularda 14.1±0.8 hafta (postmenstrual 50.1±0.8 hafta) olarak saptamışlardır. Hu ve ark.,⁵⁸ çalışmasında ise 0.750 mg intravitreal bevacizumab monoterapisi sonrası 49.3±9.1 hafta, ortalama postmenstrual 37-69. Haftalarda rekürrens görülmüştür. Her iki otörün olgu serisinde de evre 3 zon 1 veya posterior zon 2 olgularda yapılmıştır uygulama. Yarı ömrü daha kısa olan ranibizumab uygulamalarında ise ilk enjeksiyondan 5.9 hafta sonra olguların %83'ünde rekürrens görülmektedir.⁵⁹ Bu kadar geç dönemlerde rekürrens görülmesi nedeniyle enjeksiyon tedavisi uygulanan olguların 80 haftaya kadar takip edilmesi önerilmektedir.^{60,61} Bu süre biraz uzun gibi görünse de Lepore ve ark.,⁶² perifer vaskülarizasyonun postoperatif 9. ayda halen olguların hiçbirinde tamamlanmamış olduğunu flöresein anjiyografi görüntüleri ile net olarak göstermiştir. Ayrıca makulada foveal rekürrens de görülebilen olgularda rekürrens tedavisi tekrar enjeksiyon yada laser şeklinde olmaktadır. Bazı olgularda ise PR'nin progresyonu nedeniyle vitrektomi gerekmektedir.^{12,23,50,58}

Bu önemli komplikasyonların yanısıra intravitreal anti-VEBF enjeksiyonu sonrası koroid ruptürü, retinal yırtık, retina dekolmanı, bilateral progresif vasküler atenuasyon, perivasküler eksudasyon ve optik atrofi vb nadir komplikasyonlar da bildirilmiştir.^{56,63,64}

Oküler ve Sistemik Yan Etkiler

Bu ilaçların retinaya toksik etkisi ise tedavide en çok tartışılan hususlardan biridir. Çünkü VEBF'in nöron ve gliaların fizyolojik gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir.⁶⁵ Anti-VEBF tedavisinin retinaya toksik bir etkisi olmadığı enjeksiyondan 1 yıl sonra elektoretinogram ve görsel uyarılmış potansiyeller ile yapılan değerlendirme ile gösterilmiştir.⁵¹

Sistemik dolaşımdaki VEBF'nin beyinde nörotrofik ve nöroprotektif etkisi, kan-beyin bariyerinin korunmasında, akciğerlerde alveolizasyon ve sürfaktan salınımı, glomerulogenezis, iskelet büyümesi, endotel ve nöron hücrelerinin gelişiminde rolü dolaşıma geçen VEBF antikorumla etkisi konusunda birçok soru işaretinin doğurmaktadır.^{66,67}

Bu konuda fareler üzerinde yapılan bir çalışmada dolaşımdaki VEBF'nin pulmoner hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir.⁶⁸ Bir başka eksperimental çalışmada ise anti-VEBF tedavinin renal gelişimi etkilemediği gösterilmiştir.⁶⁹ Literatüre bakıldığında da şimdiye değin sistemik yan etki olarak yalnız bir olguda hepatik disfonksiyon bildirilmiştir.⁵⁶ Araz-Ersan ve ark.,⁷⁰ çalışmasında lasere ek olarak bevacizumab uygulanan olgularda nörolojik gelişimde bir etkilenme olmadığı bildirilmiştir.

Oysa intravitreal olarak uygulanmasına rağmen ilacın sistemik dolaşıma geçtiği ve sistemik VEBF düzeylerini anlamlı miktarda azalttığı gösterilmiştir.⁷¹ Wu ve ark.,⁷² 0.625 mg bevacizumab uygulanan 8 tip 1 PR olgusunda serum bevacizumab düzeyinin 1. günde arttığı, serum VEBF düzeyinin 8 hafta düşük kaldığı ve eritropoetin, TGF- β ve IGF-1 düzeylerinde değişiklik izlenmediğini bildirmişlerdir. Bu konuda en fazla olgu içeren ve en kapsamlı çalışma olan Kong ve ark.,⁷³ çalışmasında 24 tip 1 PR'li olguda 0.625 mg veya 0.25 mg bevacizumab ve lazer uygulanan gözlerde serum bevacizumab, VEBF ve IGF-1 düzeyleri değerlendirilmiş. Serum bevacizumab düzeylerinde 0.625 mg ve 0.25 mg dozları arasında 2.4 kat fark olduğu ve serum düzeylerinin enjeksiyon düzeyiyle direk ilişkili olduğu görülmüştür. Serum VEBF düzeylerinde lazer grubunda hafif her iki bevacizumab dozunda daha hızlı bir düşme olduğu izlenmiş ve bu düşük serum VEBF düzeyinin 60. güne kadar devam ettiği izlenmiştir. IGF-1 düzeyinin ise lazer grubunda daha fazla, bevacizumab grubunda daha düşük ivmeli bir artış göstermiştir. Gerek serum VEBF düzeyi düşüşü gerekse de IGF-1 düzeylerindeki artışta bevacizumabın 0.625 mg ve 0.25 mg dozları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Serum IGF-1 düzeylerindeki değişikliğe bağlı bebeklerin kilo almında da anlamlı bir etkilenme gözlenmemiştir. Molekül yapısı daha küçük olan ranibizumabın 0.5 mg uygulamasında ise serum VEBF düzeyinin 1. günde düştüğü ancak bunun yalnız 1 hafta devam ettiği gösterilmiştir.⁷⁴

Tedavinin Uzun Dönemde Etkinliği Nasıl?

PR'de intravitreal anti-VEBF uygulamalarının henüz 8 yıllık bir geçmişi olduğundan çok uzun dönemli sonuçlar mevcut değildir. Ancak ilk sonuçlar bu olguların periferik görme alanlarının laser göre daha iyi olduğunu göstermektedir.^{12,63}

Kırma kusuru açısından değerlendirildiğinde de 34 olgunun 64 gözüne uygulanan bevacizumab monoterapisi ile bevacizumab ile birlikte laser ve bevacizumabla birlikte vitrektomi tedavilerinin 2 yıllık sonuçları karşılaştırıldığında miyopinin sırasıyla %47.5, %82.4 ve %100 oranında görüldüğü, yüksek miyopinin ise sırasıyla %10, %29.4 ve %100 oranında görüldüğü bildirilmiştir.⁷⁵ BEAT-ROP çalışma grubunun 2.5 yıl sonraki takip sonuçlarında da laser tedavisi uygulananlarda bevacizumab uygulananlara göre daha yüksek oranda miyopi saptanmıştır.⁷⁶ Beş yıllık tedavi sonuçlarında ise 13 olgunun 18 gözünün görme keskinliği ortanca değeri 20/25, ortalama miyopi 3.2 dioptri olarak saptanmış ve sadece bir bebekte büyüme ve nörolojik gelişimde gecikme saptanmıştır.⁷⁷ Uzun dönem sonuçları ile ilgili ilk veriler oldukça yüz güldürücü olmakla birlikte henüz olgu sayısının çok az olduğunu gözardı etmemek gerekir.

Sekiz yıllık uygulama sonuçları ışığında PR tedavisinde anti-VEBF endikasyonları bugün monoterapi olarak agresif posterior PR'de, tip 1 PR'lerde özellikle laserin başarısız olduğu olgularda ve evre 4 PR'lerde vitrektomi öncesi olarak görünmektedir. Şu an için ideal doz belirlenmemiş olsa da yarım doz uygulama ile olumsuz bir sonuç bildirilmemiştir. Ancak tedaviden olumlu sonuç elde edebilmek için 80 hafta gibi uzun bir süre takibin hassasiyetle yapılması en önemli husus olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Revised indications for treatment of retinopathy of prematurity; results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. Arch Ophthalmol 2003;121:1684-96.
2. Filippi L, Cavallaro G, Fiorini P et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol in newborns with Retinopathy of Prematurity (PROP-ROP). BMC Pediatr 2010;10:83.
3. Muller DP. Vitamin E therapy in retinopathy of prematurity Eye 1992; 6:221-5.
4. 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.
5. Wang L, Shi P, Xu Z ve ark. Up-regulation of VEGF by retinoic acid during hyperoxia prevents retinal neovascularization and retinopathy Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:4276-87.
6. Dani C, Poggi C, Bresci C et al. Early fresh-frozen plasma transfusion decreases the risk of retinopathy of prematurity. Transfusion 2014;54:1002-7.

7. Zhao YS, Zhao KX, Wang XL et al. Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on retinal cell apoptosis rats with retinopathy *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2012;14:971-5.
8. Smith LEH. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177-82.
9. Sato T, Kusaka S, Shimojo H et al. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity *Ophthalmology* 2009;116:2165-9.
10. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity: case report. *Ophthalmic Surg Laser Imaging* 2007;38:233-37.
11. Shah PK, Narendran V, Tawansky KA et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity *Indian J Ophthalmol* 2007;55:75-6.
12. 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.
13. Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone 1 retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes *Retina* 2006;26:11-15.
14. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-79.
15. ETROP Cooperative Group. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1-9.
16. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity *Curr Opin Pediatr* 2009;21:182-7.
17. Hapsari D, Sitorus RS, Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity : Inject or not ? *Asia-Pac J Ophthalmol* 2014;3:368-78.
18. Law JC, Recchia FM, Morrison DG et al. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity *JAAPOS* 2010;14:6-10.
19. Qureshi F, Dewhurst C, Yoxall CW et al. Rescue intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive posterior retinopathy of prematurity *Semin Ophthalmol* 2011; 26: 55-58.
20. Axer-Siegel R, Snir M, Ron Y et al. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or monotherapy for severe retinopathy of prematurity *Retina* 2011;31:1239-47.
21. Cheng HC, Lee SM, Hsieh YT et al. Efficacy of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents for stage 4 retinopathy of prematurity *Retina* 2015;35:660-6.
22. Kychenthal A, Dorta P. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity *Retina* 2010;30:32-6.
23. Castellanos MAM, Schwartz S, Rojas MLH et al. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity: a pilot study. *Retina* 2013;33:329-38.
24. Kusaka S, Shima C, Wada K et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study *Br J Ophthalmol* 2008;92:1450-55.
25. Xu Y, Zhang Q, Kang X et al. Early vitreoretinal surgery on vascularly active stage 4 retinopathy of prematurity through the preoperative intravitreal bevacizumab injection *Acta Ophthalmol* 2013;91:304-10.
26. 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;246:1061-63.
27. Yetik H, Gunay M, Sirop S et al. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold and aggressive posterior retinopathy of prematurity-27 month follow-up results from Turkey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014. Dec doi: 10.1007/s00417-014-2867-0.
28. Azad R, Use of intravitreal anti-VEGF: retinopathy of prematurity surgeons'in Hamlet's dilemma *Indian J Ophthalmol* 2011; 59: 421-22.
29. Menke MN, Framme C, Nelle M et al. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol* 2015; Mar8: 15-20.
30. Isaac M, Mireskandari K, Tekrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser *JAAPOS* 2015;19:140-4.
31. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK et al. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: A 5-year retrospective analysis *Ophthalmology* 2015;122:1008-15.
32. Mititelu M, Chaudhary KM, Lieberman RM. An evidence-based meta-analysis of vascular endothelial growth factor inhibition in pediatric retinal diseases: Part1. Retinopathy of Prematurity *J Ped Ophthalmol Strabis* 2012;49:332-40.
33. Nazari H, Modarres M, Parvareh MM et al. Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1713-18.
34. Kim R, Kim YC. Posterior pole sparing laser photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab injection in posterior retinopathy of prematurity *J Ophthalmol* 2014;2014:257286.
35. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin) *Retina* 2010;30:24-31.
36. Castellanos MA, Schwartz S, Garcia-Aquirre G et al. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity *Br J Ophthalmol* 2013;97:816-9.
37. Baumai CR, Goldberg RA, Fein JG. Primary intravitreal ranibizumab for high-risk retinopathy of prematurity *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:423-8.
38. Chen SN, Lian I, Hwang YC et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison with ranibizumab and bevacizumab *Retina* 2015;35:667-74.
39. Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor antagonist therapy for retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol* 2014;41:925-43.
40. CATT research Group. Ranibizumab and bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
41. Atrata R, Krejcirova I, Senkova K et al. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage3+ retinopathy of prematurity in zone 1 and posterior zone II *Eur J Ophthalmol* 2012;22:687-94.
42. Tokunaga CC, Mitton KP, Dailey W et al. Effects of anti-VEGF treatment on the recovery of the developing retina following oxygen-induced retinopathy *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1884-92.

43. Salman AG, Said AM. Structural, visual and refractive outcomes of intravitreal aflibercept injection in high-risk prethreshold type 1 retinopathy of prematurity *Ophthalmic Res* 2015;53:15-20.
44. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone 1 retinopathy of prematurity *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1727-30.
45. 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.
46. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for the treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28:831-38.
47. Kusaka S, Shima C, Wada K et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1450-55.
48. Castellanos MA, Schwartz S, Leal R et al. Pain assessment in premature infants treated with intravitreal antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity under topical anesthesia *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;25:491-4.
49. Salman AG. Intravitreal bevacizumab injection as a primary therapy for threshold disease ROP in Al Qassim region *J Clin Experiment Ophthalmol* 2010;1:113.
50. Roohipoor 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.
51. Chauhan R, Banker AS. Treatment of severe ROP with intravitreal anti-VEGF with or without laser. *Proceedings of the All India Ophthalmological Society* 2010 pp534-6. In Hapsari D, Sitorus RS, Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity : Inject or not ? *Asia-Pac J Ophthalmol* 2014;3:368-78.
52. Harder BC, Schlichtenbrede FC, Baltz SV et al. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1119-24.
53. Spandau U, Tomic Z, Ewald U et al. Time to consider a new treatment protocol for aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Acta Ophthalmol* 2013;91:170-75.
54. Tasman W. Retinopathy of prematurity: do we still have a problem ? *Arch Ophthalmol* 2011;129:1083-86.
55. Mintz-Hittner HA. Avastin for ROP: timing of bevacizumab is a critical component of therapy *EUROTICES* 2012;17:10.
56. Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z et al. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. *The Indian Twin Cities retinopathy of prematurity screening database report number 5 Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:327-33.
57. Yaz Y, Erol N, Gürsoy H et al. A rare association of intravitreal bevacizumab injection with double ridge formation in retinopathy of prematurity *J Ped Ophthalmol Strabismus* 2014;51:66-8 .
58. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection *Arch Ophthalmol* 2012;130:1000-6.
59. Wong RK, Huschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment *Retina* 2015;35:675-80.
60. Blair M, Shapiro MJ. Bevacizumab for ROP letters to editor *Ophthalmology* 2012;119:431-32.
61. Moshfeghi DM, Berrocal AM. Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: incorporating the BEAT-ROP results into clinical practice. *Ophthalmology* 2011;118:1227-28.
62. Lepore D, Quinn GE, Molle F et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity *Ophthalmology* 2014;121:2212-19.
63. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT et al. An update study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan *Am J Ophthalmol* 2013;155:150-58.
64. Atchaneeyasakul LO, Trinavarat A. Choroidal rupture after adjuvant intravitreal injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2010;30:497-99.
65. Nishijima K, Ng YS, Zhong L et al. Vascular endothelial growth factor-A 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.
66. Simon M, Grone HJ, Jöhren O et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and adult kidney. *Am J Physiol* 1995;268:240-50.
67. Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R. Alveolar development in the human fetus and infant *Early Hum Dev* 1986;13:1-11.
68. Le CTD, Markam NE, Tuder RM. Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 283:555-62.
69. Fortes Filho JB, Maia M, Tartarella MB ve ark. Experimental histopathological study on retinal and renal cellular response to intravenous antiangiogenic drugs *Int J Ophthalmol* 2014;7:437-40.
70. Araz-Ersan B, Kir N, Tuncer S et al. Preliminary anatomical and neurodevelopmental outcomes of intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity *Curr Eye Res* 2015;40:585-91.
71. Sato T, Wada K, Arahori H et al. Serum concentration of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity *Am J Ophthalmol* 2012;153:327-33.
72. Wu WC, Lien R, Liao PJ et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity *JAMA Ophthalmol* 2015;133:391-7.
73. Kong L, Bhatt AR, Demny AB et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56: 956-61.
74. Zhou Y, Jiang Y, Bai Y et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;9 doi: 10.1007/s00417-015-2996-0.
75. Chen YH, Chen SN, Lien RI et al. Refractive error after the use of bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: 2-year outcomes. *Eye* 2014;28:1080-6.
76. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1327-33.
77. Martinez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernandez-Rolas ML et al. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina* 2013;33:329-38.