

Prematüre Retinopatisinde Takip ve Tedavi Sonuçlarımız*

Our Results of Follow up and Treatment in Retinopathy of Prematurity

Alparslan ŞAHİN¹, Şeyhmus ARI¹, Abdullah Kürşat CİNGÜ¹, Ümit PEKER², Mehmet MURAT², İlyas YOLBAŞ³, İhsan ÇAÇA⁴

ÖZ

Amaç: Prematüre retinopatisi (PR) sıklığını tanımlamak ve argon lazer fotokoagulasyon (ALF) ve intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonu ile tedavi sonuçlarını bildirmek.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2010 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında muayene edilen prematüre bebeklere ait kayıtlar geriye dönük olarak incelendi. Doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, retinopati evresi ve zonu araştırıldı. Eşik öncesi hastalık saptanan bebeklere indirek ALF±İVB tedavisi uygulandı.

Bulgular: İkiyüzseksenbeş prematüre bebeğe ait kayıtlar incelendi. Ortalama gestasyonel yaş 29,9±3,1 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1443±518 gram idi. Prematüre retinopati 180 olguda saptandı. Otuz hastanın 60 gözü ALF ile tedavi edildi. Beş hastanın sekiz gözü ek İVB ile tedavi edildi. Düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftası olan bebeklerde PR evresi daha ileri saptandı (p<0.001). 30 hastanın 28'inde tedavi sonrasında PR geriledi. Önceden eşik hastalık tanısı konan 2 hastanın 2 gözünde ise retina dekolmanı gelişti.

Sonuç: Eşik öncesi hastalıkta ALF tedavisi sonuçları başarılı ve komplikasyonlar daha düşüktür. İVB ile adjuvan tedavi, özellikle ortam bulanıklığı olan gözlerde ve ALF tedavisine yanıtın düşük olduğu gözlerde oldukça etkili ve ümit vaat edici gözükmetedir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, lazer fotokoagulasyon, intravitreal bevacizumab.

ABSTRACT

Purpose: To determine the frequency of retinopathy of prematurity (ROP) and the results of the treatment with argon laser photocoagulation (ALP) and intravitreal bevacizumab (IVB) injection.

Material and Methods: The records of the premature babies were retrospectively evaluated between June 2010 and May 2011. Birth weight, gestational age, retinopathy grade and zone were investigated. Indirect ALP ± IVB were performed when prethreshold ROP was detected.

Results: The records of 285 premature babies were evaluated. Of them, 150 were male, and 135 were female. Mean gestational age was 29.9±3.1 weeks and mean birth weight was 1443±518 g. ROP was detected in 180 patients. Sixty eyes of 30 patients were treated with ALP. Eight eyes of 5 patients were treated with adjuvant IVB. In patients with lower gestational age and lower birth weight, the stage of the ROP was more advanced (p<0.001). ROP was regressed in 28 of 30 patients after treatment. Retinal detachment developed in 2 eyes of 2 patients, who had previously diagnosed as threshold disease.

Conclusion: the results of ALP treatment at the prethreshold disease were successful, and the complications were lower. Adjuvant treatment with IVB is very effective and promising, especially in eyes with hazy media and/or refractory to the ALP treatment.

Key Words: Retinopathy of prematurity, laser photocoagulation, intravitreal bevacizumab.

* Bu çalışma TOD 45. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

- 1- M.D. Asistant Professor, Dicle University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Diyarbakır/TURKEY
ŞAHİN A., dralparslansahin@yahoo.com
ARI Ş., sari@dicle.edu.tr
CİNGÜ A.K., kursatcingu@yahoo.com
- 2- M.D., Dicle University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Diyarbakır/TURKEY
PEKER Ü., drumitpeker@yahoo.com
MURAT M., drbrkc@hotmail.com
- 3- M.D. Asistant Professor, Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Diyarbakır/TURKEY
YOLBAŞ İ., ilyasyolbas@hotmail.com
- 4- M.D. Associate Professor, Dicle University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Diyarbakır/TURKEY
ÇAÇA İ., ihsancaca@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 08.12.2011
Kabul Tarihi - Accepted: 05.03.2012
Ret-Vit 2012;20:45-49

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Asistant Professor
Alparslan ŞAHİN,
Dicle University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Diyarbakır/TURKEY
Phone: +90 505 484 94 46
E-Mail: dralparslansahin@yahoo.com

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) düşük doğum haftası ve doğum ağırlığı ile doğan bebeklerde gözlenen sebebi tam olarak açıklanamamış, retinanın vasküler bir hastalıdır. Prematüre retinopatisi pediatrik yaş grubunda önemli bir körlük nedenidir. Prematüre retinopatisi ilk olarak retrolental fibröz displazi olarak tanımlanmıştır.¹ Hastalığın etyolojisinde pek çok neden suçlansa da düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftası en sık iki sebebi oluşturmaktadır.

Günümüzde en sık başvuru tedavi yöntemi argon lazer ile avasküler retinanın fotokoagule edilmesidir. Ancak bu tedaviye rağmen hastalık ilerleyebilmekte ve retina dekolmanı gelişebilmektedir. Prematüre retinopatisinde ideal tedavinin amacı retinal vaskülarizasyonun normal şekilde tamamlanmasını sağlamayı hedeflemek olmalıdır.

Son yıllarda özellikle diabetik makülopati ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi vasküler göz hastalıklarında kullanılan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri prematüre retinopati tedavisinde de ümit vaat etmektedirler.^{2,3} VEGF inhibitörleri monoterapi şeklinde veya fotokoagülasyona ilave olarak kullanılmaktadır.^{4,5} Özellikle zon1 yerleşimli evre 3 PR olgularında monoterapi şeklinde uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun belirgin fayda sağladığı gösterilmiştir.³

Bu yazıda kliniğimize başvuran veya refere edilen prematüre bebeklerdeki retinopati gelişme sıklığı, klinik özellikleri ve tedavi gereken olgularda tedavi sonuçlarımız değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Retina Polikliniğine Haziran 2010 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında başvuran prematüre bebeklere ait dosyalar geriye dönük olarak incelendi. Çalışma öncesinde Dicle Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Gestasyonel 32. haftadan önce doğan veya 1500 gram altı doğum ağırlığı olan tüm bebekler muayene edildi. İlave olarak 32 hafta ve/veya 1500 gram üstü doğan ve intrakranyal kanama, sepsis, hidrosefali gibi sistemik hastalığı olan ve/veya oksijen tedavisi almış bebekler de muayene edildi.

Muayeneden 1 saat önce bebeklerin oral alımı kesildi ve bebeklerin gözlerine %0.5 tropikamid ve %2.5 fenilefrin damlatılarak pupilla dilatasyonu sağlandı. Topikal anestezi altında kapak spekulumu takılarak kapaklar aralandı. Ön segment +20 Diyoptri lens ile değerlendirildi. İndirekt binoküler oftalmoskop ile optik disk ve makula incelendi. Skleral depresör kullanılarak periferik retina ora serrataya kadar muayene edildi.

Bebeklerin muayene bulguları, varsa PR lokalizasyonu, PR evresi ve artı hastalık varlığı kaydedildi. Bebekler hastalığın ciddiyeti ve lokalizasyonuna göre 3 ile 21 gün arası aralıklar ile takip edildi. Retina vaskülarizasyonu ora serrataya ulaşınca kadar bebeklerin takip muayeneleri yapıldı.

Early Treatment of Retinopathy of Prematurity (ETROP) kriterlerine göre bebeklere argon lazer fotokoagülasyon (ALF) tedavisi uygulandı.⁶ Tüm tedavi işlemleri genel anestezi altında yapıldı. Lazer tedavisine rağmen PR'de gerileme olmayan olgularda ve ilk tedavi esnasında vitreus içi kanama olan olgulara ek olarak intravitreal Bevacizumab (İVB) enjeksiyonu yapıldı.

Lazer tedavisi sonrası bebekler deksametazon damla saat başı, 4x1 siklopentolat damla %0.05 ve 4x1 tobramisın %3 damla ile tedavi edildi. Topikal steroid damla yaklaşık 3 haftada kesilecek şekilde tedrici olarak azaltıldı. Lazer tedavisi sonrası 1.3 ve 7. günlerde kontrol muayeneleri yapıldı. Bebekler muayene bulgularına göre belli aralıklar ile kontrole çağırıldı.

Fundusu seçilemeyen veya lazer tedavisine rağmen artı hastalığında gerileme olmayan olgularda intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. İVB enjeksiyonu öncesi kapaklar spekulum ile açıldı. Göz povidon iyot %5 ile yıkanarak 3 dakika beklendi. Dengeli tuz çözeltisi ile yıkandıktan sonra üst temporal kadranda, limbusa 1 mm mesafeden 30 G iğne ile vitreus içi bevacizumab (0.625 mg/0.025 ml) enjekte edildi.

Enjeksiyon sonrası göz 4x1 tobramisın %3 damla ile 1 hafta tedavi edildi. Enjeksiyon sonrası 1, 2, 3 ve 7. günlerde kontrol muayeneleri yapıldı. 5 olgunun 6 gözünde artı hastalık bulgusu enjeksiyon sonrası 1. günde düzeldi. 1 olgunun 2 gözünde ise artı hastalık 3. günde düzeldi. Her iki göze İVB enjeksiyonu yapılan olgularda uygulama 7 gün ara ile uygulandı.

Tedavi gerekmeyen bebeklerde retinal damarlanma tamamlanana kadar, lazer fotokoagülasyon yapılan olgularda ise hastalık evresi ve artı hastalığı tamamen gerileyene kadar takip muayeneleri yapıldı. Anti-VEGF enjeksiyonu yapılan olgularda ise hastalık evresi ve artı hastalık gerilemesi sonrası en az 6 ay takip muayeneleri yapıldı.

Olgular doğum ağırlığı, doğum haftası, retinopati gelişimine göre gruplara ayrıldı ve karşılaştırıldı. İstatistik analizinde SPSS 11.5 kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testinde verilerin normal dağılıma uymadığı görüldü. Kruskal Wallis ile varyans analizi yapıldı, ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. p değeri 0,05'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1: Doğum ağırlığına göre prematüre retinopati sıklığı ($p<0.001$).

Doğum Ağırlığı	≤1000 gr	1001-1250 gr	1251-1500 gr	>1500 gr
PR (n)	38	29	23	15
Toplam	60	54	60	111
PR Yüzdesi (%)	63	53	38	14

Tablo 2: Doğum haftasına göre prematüre retinopati sıklığı ($p<0.001$).

	≤28 hafta	29-30 hafta	31-32 hafta	>32 hafta
PR (n)	60	23	13	9
Toplam	110	50	60	85
PR Yüzdesi (%)	55	46	21	11

Tablo 3: Olguların ortalama doğum ağırlıkları ve doğum haftalarının PR saptanan, PR saptanmayan ve tedavi edilen gruplara göre dağılımı (* $p<0.001$, ^a $p=0.786$)

	Tüm Bebekler (n=285)	PR saptanmayan (n=180)	PR saptanan tüm bebekler Tedavi gerek- Eşik ve öncesi AP-PR nedeniyle te- meden iyileşen- tedavi edilen- davi edilenler (n=9) ler (n=75) ler (n=21)
Doğum Ağırlığı (gr)	1443±518	1591±531	1494±412* 1187±293* 856±227*
Doğum Haftası	29.9±3.1	30.8±2.9	30.5±3.2 ^a 28.0±2.7* 25.7±0.9*

BULGULAR

Çalışma kapsamında 285 bebeğe ait kayıtlar incelendi. Bebeklerin 150'si erkek ve 135'i kızdı. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1443±518 gram ve ortalama doğum haftası ise 29.9±3.1 haftaydı.

Doğum haftası ve doğum ağırlığı düşük olan bebeklerde PR evresi daha ileri saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$), (Tablo 1, 2).

Tedavi gereken ve gerekmeyen bebeklerin doğum ağırlığı ve doğum haftasına göre karşılaştırılması tablo 3'te gösterilmiştir.

Yüz seksen bebekte prematüre retinopati saptanmaz iken, 105 bebekte çeşitli evrelerde PR tespit edildi. Retinopati gelişen 30 bebeğin 60 gözüne Early Treatment of Retinopathy of Prematurity (ET-ROP) kriterlerine göre ALF tedavisi uygulandı.

Lazer tedavisi yapılan 30 hastadan 28'inde PR geriledi. 3 hastada ek lazer tedavisi uygulanırken, 5 olguda ise ilave İVB enjeksiyonu uygulandı.

Tedavi uygulanan bebeklerin tedavi yaş ortalamaları sadece lazer tedavisi uygulanan olgularda 34.47±2.13 hafta iken, ilave İVB uygulananlarda 33.16±2.05 haftaydı. Lazer tedavisine rağmen 2 bebeğin birer gözünde retina dekolmanı (Evre 4A) gelişti.

Bu iki olgu da kliniğimize sevk edildiklerinde bilateral Zon 2 orta hatta 360 derece Evre 3 hastalık ve beraberinde plus hastalığı mevcut idi. Diğer tedavi edilen bebeklerde PR tamamen geriledi.

Diğer komplikasyonlar arasında hifema (3 göz) ve vitreus içi (4 göz) kanama gözlemlendi. Bir hastanın bir gözünde hifema için ön kamara lavajı yapıldı. Diğer hastalarda ise takip sonucunda komplikasyonlarda sekel bırakmadan iyileşme gözlemlendi.

Sadece Agresif posterior PR (AP-PR) nedeniyle tedavi edilen 5 bebeğin 8 gözüne ek tedavi olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı.

Lazer tedavisinden yaklaşık 15 gün sonra artı hastalıkta iyileşme olmaması nedeni ile 3 olgunun 6 gözüne İVB uygulandı. Ayrıca 2 olgunun birer gözüne vitreus içi hemoraji nedeniyle avasküler retina seçilemediği için İVB uygulandı.

Enjeksiyon sonrası artı hastalık 1 ile 3 gün içinde düzelme gösterdi. Enjeksiyon yapılan olguların takip süreleri 9,6 ay (6-11 ay) idi. İVB yapılan olgularda ek tedaviye ihtiyaç duyulmadı.

Ancak vitreus içi kanama nedeniyle kısmen lazer tedavisi eksik kalan 2 olguda avasküler sahalarla hemoraji çekildikten sonra ALF uygulandı.

TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi kalıcı körlüğe yol açabilen ve hızlı ilerleyen, retinanın vasküler bir hastalığıdır. Yeni doğan ünitelerindeki gelişmelere bağlı olarak daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılabilir olması sorunun artmasına yol açmaktadır. Ayrıca daha düşük doğum haftası ve doğum ağırlığı ile dünyaya gelen bebeklerde PR, posterior yerleşimli olup daha ciddi seyretmektedir.

Prematüre retinopatisi gelişiminde başta düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftası olmak üzere oksijen tedavisi, çoğul gebelik, beyaz ırk, kan transfüzyonu, sepsis, kafa içi kanama risk faktörleri arasında yer almaktadır.^{7,8}

Tedavi endikasyonu için uzun yıllar eşik hastalık tanımı kullanılmıştır ancak ET-ROP çalışma grubu sonucuna göre eşik hastalık gelişimi beklendiğinde komplikasyon oranlarının arttığı bildirilmiştir.⁶ PR'de erken tanı ve tedavi ile görsel sonuçlar daha iyi olmaktadır.

ET-ROP çalışması sonuçlarına göre erken tedavi edilen gözlerde görme keskinliğinin daha iyi korunduğu ve istenmeyen yapısal değişikliklerin daha düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir.⁹

İntrauterin dönemde fizyolojik miktarda VEGF ve beraberinde plasenta kaynaklı IGF-1 seviyesi sayesinde normal retinal anjiogenezis süregelmektedir. Ancak erken doğum ile beraber, intrauterin ortama kıyasla normal oda koşullarında dahi retina hiperoksik hale geldiğinden, retinada gelişmekte olan vasküler yapılarda oklüzyon olmakta ve anjiogenezis durmaktadır. Ancak ilerleyen zamanda vaskülarizasyonu tamamlanmamış retinanın metabolik ihtiyaçlarının karşılanamaması sonucu retina hipoksik hale gelmektedir.

Hipoksik hale gelen retinada VEGF ekspresyonu artışı olmaktadır.^{10,11} VEGF vasküler geçirgenliği artırır ve endotel hücre çoğalmasını uyarır.¹² Hipoksiye sekonder VEGF mRNA transkripsiyonunda artış olmakta ve bu durum retinal anjiogenezisde önemli rol oynamaktadır.¹² Ancak VEGF'in neovaskülarizasyon oluşturabilmesi için insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) seviyesinin düşük olmaması gerekmektedir.¹³

Erken doğan bebeklerde karaciğer kaynaklı IGF-1 yeteri kadar sentezlenemediğinden, göz içinde çok yüksek miktarda VEGF olsa da vaskülarizasyon tam olarak gerçekleşmemektedir.¹¹ Ancak karaciğerden sentezlenen IGF-1 eşik değeri aştığında ortamda bulunan yüksek miktardaki VEGF ile patlayıcı denebilen tarzda vaskülarizasyon gerçekleşmektedir. İşte bu aşamada uygulanacak bir anti-VEGF ajan ile ortamdaki VEGF bloke edilmekte ve daha sonraki süreçte, IGF-1'de ortamda bulunduğundan ve VEGF seviyesi de yavaşça yükseleceğinden daha fizyolojik retinal damarlanma gözlenecektir.

Yine bu aşamada VEGF artışından sorumlu olan avasküler retinanın lazer fotokoagulasyon veya kriyoterapi ile tahrip edilmesi ile VEGF artışı önlenecektir.

Kliniğimizde tedavi için ET-ROP kriterleri uygulamaktayız. Ancak serimizde lazer tedavisine rağmen Evre 4a'ya ilerleyen iki olguda, kliniğimize refere edildiklerinde Zon 2'de 360 derece Evre 3 hastalığı ve beraberinde belirgin artı hastalığı mevcuttu.

Yoğun lazer tedavisine rağmen birer gözlerinde retina dekolmanına ilerleme gözlemlendi. Buna karşın eşik öncesi dönemde tespit edip tedavi ettiğimiz hiçbir olgumuzda takiplerinde retina dekolmanı saptanmadı. Bu 2 olguya karşın serimizdeki tedavi edilen diğer bebeklerde ise eşik öncesinde tedavi uygulanması ile görmeyi tehdit eden retina dekolmanı komplikasyonu ile karşılaşılmamıştır. Bu da ET-ROP kriterlerinin uygulanmasının komplikasyonları azalttığını göstermektedir.⁶

Tedavide kullanılan argon lazer fotokoagulasyon ve kriyoterapi ile retina dekolmanına gidişte azalma sağlanmıştır, ancak tedavi sonrasında görme keskinliği belirgin olarak etkilenmektedir.¹³ Ayrıca periferik retina tahribatına bağlı periferik görme alanı kaybı söz konusudur. Bu durum yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılmasına yol açmıştır.

Son yıllarda uygulanan İVB enjeksiyonu hem ALF'ye ek olarak hem de monoterapi olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^{4,5} Bunun yanında prematüre bebeklerde bevacizumab uygulamasının uzun dönem oküler ve sistemik sonuçlarının nasıl oluşacağı bilinmemektedir. Ayrıca İVB enjeksiyonu sonrası neovaskülarizasyonun fibröz kısmının hızlı regrese olmasına bağlı traksiyonel retina dekolmanı oluşabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.¹⁴

Prematüre retinopatisinin nadir görülen fakat hızlı ilerleyen bir formu AP-PR olup tedavi edilmediğinde hızla Evre 5'e doğru ilerler.¹⁵ AP-PR, arka kutup yerleşimlidir. Artı hastalığın belirgin olduğu, hastalık evresinin sınırlarının net olarak seçilemediği ve retina yüzeyinde neovaskülarizasyonların eşlik ettiği şekilde gözlenir.¹³

AP-PR sıklıkla zon 1'de veya zon 2'de posterior sınıra yakın yerleşimli olarak görülür. Vasküler ve avasküler retina sınırında retinal hemorajilere sıklıkla rastlanır. AP-PR'de hastalık klasik evreleri takip etmeden evre atlayarak ilerleyebilmektedir.¹⁵

AP-PR'de yüzeysel neovaskülarizasyonların yanlılıkla normal retinal damarlanma gibi değerlendirilip gözden kaçabileceği de mutlaka akılda tutulmalıdır.

Serimizdeki AP-PR'li olgularda yoğun lazer tedavisine rağmen artı hastalığında iyileşme olmaması üzerine bu bebeklere İVB enjeksiyonu uyguladık.

Enjeksiyon yapılan gözlerde tedavi sonrası 1. günde artı hastalığın tamamen iyileştiğini saptadık. Ayrıca iki AP-PR hastamızın üç gözünde vitreus içi kanama olması nedeniyle İVB enjeksiyonu ile takip edildi.

İki gözünde vitreus hemorajisi olan olgumuzun 1. ayda seçilebilen fundus alanında artı hastalık izlenmedi. Enjeksiyon yapılan diğer bebekte ise 1. ayda hemorajilerin çekilmesi ile lazer tedavisi yapılamayan avasküler sahalar görüntülenebildi ve fotokoagule edildi.

Bu yazıda görüldüğü gibi özellikle AP-PR'li olgularda kontrol muayeneleri daha sık ve daha dikkatli yapılarak olası komplikasyonların önüne geçilmesi mümkün olabilmektedir. Özellikle AP-PR hastalarında İVB enjeksiyonunun başka bir tedavi olmaksızın kullanılmasının anatomik sonuçlarının oldukça iyi olduğu bildirilmektedir.⁴

Sönmez ve ark.,¹⁶ AP-PR'li olgularına lazer tedavisine ek olarak intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulamışlar ve sonuçlarının başarılı olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim serimizde AP-PR nedeniyle İVB enjeksiyonu ile monoterapi uyguladığımız 2 bebekte de zon 1'de olan vaskularizasyonun hastalık evresi ilerlemeden zon 3'e ulaştığını izledik (Yayınlanmamış veri).

Mintz-Hittner ve ark.,³ özellikle zon1 yerleşimli evre 3 hastalık varlığında İVB enjeksiyonu ile monoterapi uygulamasının sonuçlarının yüz güldürücü olduğu bildirmişlerdir.

Günümüzdeki yenidoğan bakımı hizmetlerindeki gelişmelere bağlı olarak PR sıklığı ve tedavi edilmesi gereken bebek sayısı artış göstermektedir. ET-ROP kriterlerinde olduğu gibi eşik hastalık beklenmeden yapılan lazer fotokoagülasyon tedavisi ile başarılı sonuç alınabilmekte ve komplikasyonlarda azalma gözlenmektedir.

Vitreus içi veya retinal kanamalar nedeniyle lazer fotokoagülasyon tedavisi yeterince uygulanamayan olgularda İVB enjeksiyonu ile etkili sonuçlar alınması ilerisi için ümit vaat etmektedir.

İVB enjeksiyonu etkili ve oküler sonuçları yüz güldürse de İVB enjeksiyonunu pediatrik yaş grubundaki etkilerinin araştırılması için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
2. 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.
3. 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.
4. Harder BC, Baltz SV, Jonas JB, et al. Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011 Aug 8. [Epub ahead of print] doi:10.1089/jop.2011.0060.
5. Nazari H, Modarres M, Parvaresh 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;248:1713-8.
6. Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
7. Ng YK, Fielder AR, Shaw DE, et al. Epidemiology of retinopathy of prematurity. *Lancet* 1988;2:1235-8.
8. Phelps DL, Brown DR, Tung B, et al. 28-day survival rates of 6676 neonates with birth weights of 1250 grams or less. *Pediatrics* 1991;87:7-17.
9. Good WV. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:233-48.
10. Patz A. Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. XXXIX Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1982;94:715-43.
11. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:5804-8.
12. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-44.
13. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007;10:133-40.
14. 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.
15. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:991-999.
16. Sönmez K, Özcan PY, İlhan B ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki bebeklerde prematüre retinopatisi sıklığı, gelişiminde etkili risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *Ret-Vit* 2011;19:225-230.