

DERLEME REVIEW

Prematüre Retinopatisinde Anti-VEGF Tedavisi

Anti-VEGF Treatment for Retinopathy of Prematurity

Hüseyin YETİK *

* Profesör Doktor, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 30.10.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 10.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hüseyin YETİK / Prof. YETİK ROP RETİNA GÖZ KLİNİĞİ, Nuru Tower 1604 Şişli / İstanbul Tel./ Phone: +90 212 247 0215 Faks/Fax: +90 212 247 0515 E-posta/E-mail: huseyinyetik@icloud.com ORCID No: 0000-0002-4765-9529

ÖZ

Prematüre retinopatisinde anti-VEGF kullanımı giderek artmakta ve lazer tedavisinin yerini alarak monoterapi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavinin çarpıcı olumlu sonuçları yanında literatürde olumlu olumsuz görüşlerin ortaya çıkardığı kafa karışıklığı ek medikolegal konularla daha da artmaktadır. Bu yazı bu tedavinin güncel durumu ve pratiğine ilişkin pek çok soru işaretine açıklık getirmeye dönük bir derleme yazısıdır.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF, bevacizumab, prematüre retinopatisi, rop.

ABSTRACT

Nowadays anti-VEGF treatment for ROP is increasingly gaining popularity on the way to replace laser as monotherapy. Besides its strikingly successful results debate depending upon positive and negative predictions in the literature with bothering medicolegal issues explains the need for such a review article aiming to clarify the current status and actual practice about anti-VEGF treatment for retinopathy of prematurity.

Keywords: Anti-vegf, bevacizumab, retinopathy of prematurity, rop.

GİRİŞ VE TARİHÇE

Prematüre retinopatisi (ROP) patogeneğinde 2 ana teori kabul edilen Smith–Asthton’in bifazik teorisi ile Kretzer–Hitner’in İğ Hücresi (Spindle Cell) teorilerinin her ikisi için de damar oluşumunun (anjyogenez) ana sorun olduğunun kabul edildiği bilinmektedir. Her ne kadar yakın zamanda ROP tablosunda retina gelişiminin izole vasküler gelişimin sorunu olarak kalamayacağı bundan direkt ya da indirekt olarak nöral elemanların gelişiminin de etkilendiği ortaya konulmuşsa da bu saptamalar ROP gelişiminde “anjyogenez”in esas bileşen olduğu gerçeğini değiştirememiştir. Anjyogenezin konu edildiği her durumda anti-anjyogenezin de konunun doğal parçası olacağı açıktır.

Vaskülogenez ve anjyogenez iki ayrı procestir ve embriyoda vasküler ağın oluşumunda yer tutan 2 ayrı mekanizmayı ifade etmektedir. Vaskülogenez, kalp ile embriyonun içindeki ve dışında kendini sarmalayan zarlardaki (örneğin yolk kesesi gibi) ilk primitif vasküler pleksusun oluşmasını sağlar. Anjyogenez ise bu ağın yeniden şekillendirilmesi (remodeling) ve genişletilmesinden sorumludur. Vaskülogenez, mezoderm türevli hemanjyoblastlardan kan damarlarının in situ diferansiyasyonu ve büyümesi anlamına gelirken, anjyogenez iki farklı mekanizma içerir: endotelial filizlenme ve intussuseptif (iççe geçmeli) mikrovasküler büyüme (IMG). Endotelial filizlenme işlemi, endotel hücresi migrasyonu, proliferasyonu ve tüp oluşumuna dayanır. IMG, mevcut damar lümenlerini, damar lümenine

interstisyel doku sütunları ve katlantıları oluşturup yerleştirerek böler. Tüm bu mekanizmaların moleküler regülasyonu en önemli pozitif regülatörler vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörleri flk-1 (KDR) ve flt-1, Anjyopoietin / bağ sistemi ve efrin-B/EpH-B sistemi aracılığıyla yürütülmektedir. Dolayısıyla VEGF’nin esas olarak anjyogenez prosesinde rol aldığını anımsamak gerekir.^[1]

Literatürde anti-anjyogenezin tümör besleyici yani damarların gelişimini önlemeye dönük olarak ilk kez kolorektal kanserlerde kullanıldığını görüyoruz. ROP için anti-VEGF’nin kullanımına ilişkin ilk yayının çıktığı tarih 2007’dir; agresif posterior ROP olan tek bir olguya lazer ile kombine olarak anti-VEGF yapıldığını, ilacın bebekçe iyi tolere edildiğini ve Agresif posterior ROP’un (APROP) hızlıca regresyonunu uyardığını rapor eder.^[2]

2007-2008 yıllarında küçük olgu serileri yayımlanırken,^[3-7] 2009’da Micieli JA. ve ark.larının o vakte kadar çıkan 6 adet olgu sunumu, 2 adet retrospektif ve 1 adet prospektif çalışmayı kapsayan toplam 9 yayın ile kapsamlarındaki toplam 48 infanın 77 gözünü inceleyen, “ROP’ta bevacizumab kullanımı”nı başlık edinen bir sistematik analiz karşımıza çıkar. Bu çalışmada 2009 yılı itibarıyla, literatürde ROP’ta bevacizumab kullanımının ciddi farklılıklar içerdiğini ve randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulduğu belirtilir.^[8]

Sonrasında da 2011 yılında literatürde halen ROP’ta bevacizumab kullanılmasını en fazla cesaretlendiren BEAT ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of

Prematurity) çalışmasının yayımlandığını görürüz.^[9]

Önceki literatür verileri yanında bu çalışmanın da yayımlanması, ardından literatürde ciddi bir yankı uyandırıp itibar görmesinden sonra ilk kez 2013 yılı başında hatta 2012 yılının son günü, Amerikan Oftalmoloji ve Pediatri Akademilerinin, ROP protokolüne girdiğini görürüz.^[10]

Ardından bevacizumab'ın ROP'ta lazere gereksinim bırakmaksızın gerektiğinde yeniden injeksiyon yapılarak "monoterapi" olarak kullanılabileceğini belirten ve pek çok ilki ortaya koyan klinik çalışmamız yayınlanmıştır.^[11]

ROP PATOGENEZİ VE ANTİ-VEGF ETKİ MEKANİZMASI

Yukarıda da adından kısaca bahsettiğimiz gibi ROP'un patogeneze ilişkin klasik literatür bilgisi olarak kabul edilen "Bifazik teori" de "İğ hücresi teorisi" de ana ftyopatolojik mekanizmaları farklı yollardan tanımlamakla birlikte "avasküler-iskemik retina, iskemik retinadan kaynak alan VEGF mediatörü ve yine bu mediatörün esas rol aldığı neovaskülarizasyon" kaskadına dayanır. Oysa pratiğimizde gördüğümüz ROP tablosunun klinik seyrinin bilindik iskemik-neovasküler retinopati-lere benzer hiçbir özelliği yoktur. Zira örneğin bir ROP olgusu doğal sürecinde NVE (neovascularization of elsewhere), NVD (neovascularization of disc), NVI (neovascularization of iris) ve bunlarla ilişkili NVG (neovasküler glokom) yapmaz. NVG bir ROP olgusu için çok çok nadiren, başarısız vitrektomi cerrahisinden sonra çıkar ki başarısız vitrektomi geçirmiş ROP olguları için final durum çoğunlukla hipotoni ve fitizistir.

Bunun dışında yine tersinden bakarsak, hiçbir iskemik neovasküler retinopati için evreler halinde geçişlerle öncelikle oftalmoskopik muayenede net olarak seçilecek şekilde vasküler-avasküler retina arasında bir demarkasyon hattı oluşturup sonrasında da intravitreal uzanımlı fibrovasküler proliferatif membranların bu demarkasyonu baz kabul ederek yükselmesi söz konusu değildir. Örneğin proliferatif diyabet retinopatisinde perfüze taraftan kaynak alan neovasküler tomurcuklanmalar birbirinden bağımsız odaklar şeklinde (NVE'ler) başlar ve bu bağımsız odaklar arka hyaloidi delip vitreus içine doğru büyürken ardından hyaloidi de sürükleyerek çoğu kez bir odak da optik sinir başı neovaskülarizasyonu (NVD) olmak üzere NVE'ler ve NVD noktaları adeta sabit çivileme noktaları olmak üzere yer yer NVE odakları arasında hyaloidi dekolle ederek, yer yer ise hyaloid de yapışık olmak kaydıyla, yapışık olduğu retinayı vitreus kavitesine sürükleyerek traksiyon retina dekolmanı oluşturur. Oysa ROP'ta intravitreal uzanımlı fibrovasküler yapılar, direkt retinal vaskülatürün ikili (dikotomik) olan veya olmayan şekilde dallanmalarının devamı niteliğinde büyürler ve bu çoğu kez demarkasyon hattının 360 derece kesintisiz devamı şeklinde olduğu vakit ortaya çıkan traksiyon dekolmanı "purse string (para kesesi) membran" karakteri kazanır.

Buna ek olarak, klasik iskemik-neovasküler retina hastalıklarında "demarkasyonun aşılması" karakterinde bir regresyon ya da "avasküler alanın doğal bir doku içi vaskülarizasyon gelişmesi yoluyla vaskülarize olması" tablosu yoktur. Bu da sadece ROP için özgün bir durumdur.

O halde tüm bu klinik veriler beraber değerlendirildiğinde ROP'un klasik "iskemik retina ve buna bağlı neovasküler proliferatif bir retinopati" olmaması gerekmektedir. Nitekim

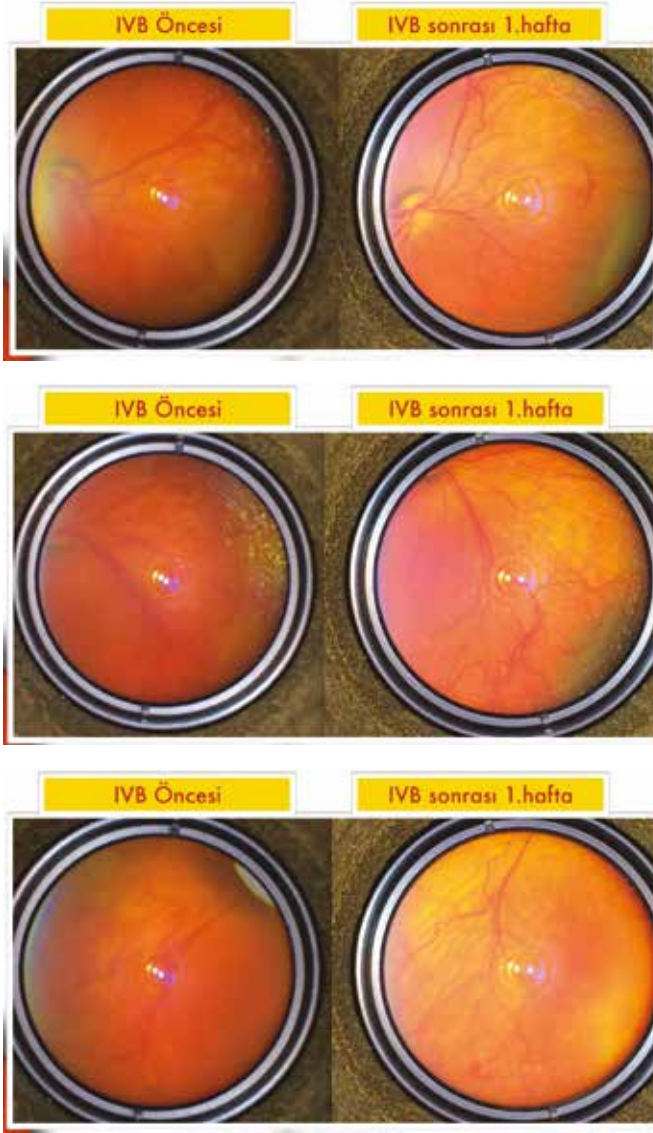
Smith-Ashton'ın Bifazik teorisi de Kretzer-Hittner'in İğ Hücresi (Spindle Cell) teorisi de ROP'ta görülen evreleri açıklayamamaktadır. Keza örneğin bifazik teori intrauterin hipoksiye karşılık doğum sonrası ortaya çıkan rölatif hiperoksinin vazokonstriksiyon yaptığını ve bu vazokonstriksiyonun de non-perfüzyon/iskemi oluşturduğunu iddia eder. Bu durumda iki önemli soru akla gelmektedir. Biri retinada zaten damar gelişmemişken vazokonstrikte olan nedir? Diğeri eğer o vakte kadar gelişmiş olan damarların konstrikte olduğu söyleniyorsa o denli immatür retina vaskülatürünün dilasyon ve/veya konstriksiyon kabiliyetinin bulunduğunu gösteren bir bilimsel kanıt var mıdır?

Bunların yanı sıra ROP patogeneze dair tüm değerlendirmelerde göz ardı edilen ve güncel anti-VEGF tedavisi ve sonrası değerlendirmelerde öncül önem taşımakta olan en önemli noktalardan bir diğeri de şudur: Zaten olgunlaşmış, perfüzyonu olan, fonksiyonel bir dokunun (ki burada söz konusu olan retina dokusudur) bir sebeple perfüzyonunu kaybederek iskemik hale girmesi ile hiç primer vaskülarizasyonunu kazanmamış, matüre olarak bütüne dahil olmamış yani "organize edilmemiş", "halen immatür" retina dokusu başka dokusunun ortaya çıkaracağı fizyopatolojik proses aynı mıdır? Şu halde sağlıklı erişkin bir retinanın örneğin diyabet retinopatisine bağlı olarak perfüzyonunu kaybedip iskemik hale geçmesi ve bu durumun kurtarılması için uyarılan fizyopatolojik mekanizmalar ne ise halen hiç primer vaskülatürünü kazanmamış yani adeta ham bir retina hamuru şeklindeki immatür ROP retinanın primer vaskülarizasyonunu kazanmamış olmasının uyaracağı fizyopatolojik kaskadın aynı olacağı iddiası kanıtı dayalı tıp konsepti dahilinde bilimsel temelden de yoksundur.

Kendi güncel klinik ve cerrahi tecrübelerime dayanarak bazı tespitleri belirtmek isterim. ROP kesinlikle iskemik-neovasküler bir retinopati değildir; ROP'ta söz konusu olan doğal retinal vaskülarizasyonun retinal plandan saparak intravitreal yöne doğru aberan olarak sapması ve intraretinal planda devam etmesi gereken retinal vaskülarizasyonunun intravitreal planda aberan olarak devam etmesidir. Bunun da temelinde vitreoretinal arayüzeyin belirsizliği (ambigüitesi) yatmaktadır. Bu konu ile ilgili tarafımda yayınlanmış olan "Vitreoretinal arayüzey ambigüitesi ve aberan vitreoretinal vaskülarizasyon" temeline dayalı hipotezler patogenezin açıklanmasında literatüre önemli katkılar sunabilmektedir.^[12,13]

ROP'TA ANTİ-VEGF KLİNİK DENEYİMİ

ROP'ta anti-VEGF uygulamasına ilişkin klinik deneyimler 2007 yılından itibaren yayımlanmıştır. Kendi klinik pratiğimizde 2011 yılından itibaren kullanılmaktayız. Bu konudaki ilk 4 yıla dayanan deneyimimiz 2015 yılında yayımlanmıştır ve bu yayındaki seri literatürün en geniş "ROP'ta anti-VEGF tedavisi" serisini oluşturmaktadır.^[14] Bu yayınımda özel bir injeksiyon tekniği tanımlanmıştır. İndirekt oftalmoskop varlığında ek bir aydınlatma aracı, mikroskop ve hatta forseps gibi herhangi bir göz fiksatorü de kullanmaksızın prematüre bebekler ve erişkinler için kullanılabilecek bir teknik tarif edilmiş olup tekniğin detayları söz konusu derginin web sayfasından yayımlanan destek videoları kısmından izlenebilir.^[14] Kliniğimizde 3 ayrı olguda bevacizumab uygulanması sonrası retinal bulgulardaki değişiklik Resim 1a, 1b ve 1c de gösterilmiştir.



Resim 1: Kliniğimizde 3 ayrı olguda bevacizumab uygulanması sonrası retinal bulgulardaki değişiklik. (IVB: intravitreal bevacizumab)

Ayrıca ortaya koyduğumuz on adetten fazla yeni bilgi içinde en temel verilerden bir tanesi anti-VEGF (intravitreal bevacizumab) uygulamasının monoterapi olarak yani ilave lazer gerek-tirmeksizin gereğinde tekrar enjeksiyonlar yaparak zamanında tedaviye alınan tüm Evre-3+ ROP olgularını düzeltebildiğidir. ^[11] Klinik uygulamamızda 2012'den bu yana hiçbir ROP olgusu için lazer tedavisi uygulamadık. Zira lazer tedavisi kendi devri için kriyoterapi ile kıyaslandığında devrim sayılabilecek dü-zeyde başarılı sonuçlar sağlamışsa da kimi zon-1 olgular için, örneğin zon-1 posterior APROP, literatürde de örnekleri görü-leceği üzere, %0 (sıfır) başarı sonuçları sağlamaktadır. Kychen-tal ve arkadaşları 9 adet zone-1 posterior olgusunun 9'unda da lazer tedavisi sonrası başarısızlık bildirmiştir. ^[14] Ayrıca, lazer yapılan retina alanı kesinlikle sağlam retinadan daha zayıf hale gelmektedir. Nitekim ROP'un geç dönem komplikasyonu olarak gördüğümüz yırtıklar ve yırtıklı retina dekolmanı olgularının hemen hemen tümünde istisnasız olarak retinanın yırtıldığı alan, sağlam retina tarafından itibaren lazerin başladığı lazer sınırır. Retina buradan adeta perfore kâğıt gibi yırtılmakta-dır. Aynı şekilde klinik tecrübemizde uygulamış olduğumuz ROP vitrektomilerinde intraoperatif retina yırtıklarının da ilk

oluştğu yer lazer sınırır. Öte taraftan sanıldığına aksine la-zer tedavisi anti-VEGF'ye göre daha sık, daha hızlı ve daha şid-detli fibrozis ve traksiyon uyarmaktadır. Zira hastalığın doğal patogenetik mekanizmalarına termal yanık ve bunun iyileşme yanıtını da eklemektedir. Hatta yine deneyimlerimize göre an-ti-VEGF sonrası traksiyon ve fibrosizde şiddetlenme de sadece öncesinde lazer tedavisi almış olgular için söz konusudur. ^[11]

ANTI-VEGF UYGULANMASI ÖNERİLEN ROP OLGULARI

Klinik deneyimlerimize göre karakteristik evre-4 ve tabii ki Evre-5 ortaya çıkmadıkça tedavi endikasyonu olan tüm ROP olguları için anti-VEGF (IVB – İntravitreal bevacizumab) uy-gulanabilir. Karakteristik Evre-4 ile kastedilen gerçekten subto-tal traksiyon retina dekolmanının ortaya çıkmasıdır. Zira geniş tabanlı agresif Evre-3 olguların yanlış olarak Evre-4 tanısı aldı-ğını, geniş tabanlı evre-3 alanının yanlış olarak dekolle olmuş retina alanı olarak yorumlandığını hatırlatmak gerekir. İntra-vitreale uzanımı olan eleve membran karakteristiği kazanmış Evre-3 olguları için de İVB uygulamaktan kaçınmamak gere-kir. ^[11] Zira bu olgular sanılanın aksine lazer tedavisi yapılması-nın en yüksek risk taşıdığı olgular olabilmektedir. Ayrıca lazer sonrası hızla traksiyonel retina dekolmanına ilerleyebileceğini gözlemlemekteyiz. ^[11] APROP tanısı konduğunda acil anti-VE-GF tedavisinin başlanması gerektiği de akılda tutulmalıdır.

ANTI-VEGF İNJEKSİYON YÖNTEMİ, İŞLEM SONRASI ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE KONTROL

Dr. Hüseyin Yetik'in İntravitreal İnjektasyon Yöntemi ^[13]

İndirekt oftalmoskop ışığı altında, topikal anestezi kullana-rak, %5 saf povidon iyodine ile oküler yüzey sterilizasyonu sağ-lanıp, bebeğin duruşuna, bakışına göre en uygun kadrandan, limbusa 1-3 mm mesafeden, 30-G iğne ile 0.625 mg (0.025 ml) bevacizumab (Altuzan 100 mg/4 ml flacon, Roche, Türkiye) in-jeksiyonu yapılır ve bu esnada pupil alanından iğnenin ucu ve iğ-neden saçılan ilaç izlenebilir. İğneyi çıkartır çıkartmaz iğne giriş yerinin tercihan bir üçgen sponge ile tamponlanması ila-cın regürjitasyonunu ve daha da önemlisi vitreus fibrillerinin ekspoziyonunu engelleyecektir.

Literatürde intravitreal enjeksiyon sonrası hiç ilaç kullanma-dığını belirten yazarlar ve ilaç kullanılmasını öneren yazarlar vardır. Biz genellikle işlem sonrası 5 gün olarak antibiyotik kor-tizon karışım damla kullanmayı daha doğru buluyoruz. Şüphesiz ki işlem sonrası endoftalminin engellenmesinde en temel kural enjeksiyonun asepsi antisepsi kurallarına bağlı kalarak uygulanmasıdır. Enjeksiyon uygulamadaki en önemli nokta; enjeksiyon işlemi için hazırlanmış ilaç dolu enjektörü, hem-şireden / asistandan iğne kapağı kapalı olarak almak ve iğne ucunu özellikle kirpik olmak üzere başka hiçbir alana değdir-medirekt enjeksiyon işlemini gerçekleştirmektir.

Deneyimlerimize göre anti-VEGF enjeksiyonu sonrası retina bulgularındaki düzelmeyi görmek için ilk kontrol, işlemi taki-ben 1. haftanın sonunda yapılabilir. Tablonun şiddetine göre çok nadiren daha erkene hatta kimi zaman 10-14 güne çıkar-ılabilir. ^[11]

TEDAVİNİN BAŞARILI OLDUĞUNUN KRİTERLERİ/İLK İŞARETLERİ VE TUNGSTEN FİLAMANI BULGUSU

Tedavinin başarılı olduğunun kriterleri; vitreusun daha ber-
rak hale gelmeye başlaması, intravitreal uzanımlı psödoretina-
lizasyon damarlanmalarının gerilemeye başlaması veya kay-
bolması, plus hastalığın azalması/gerilemesi ve vaskülarizasyon
prosesinin intraretinal plana dönmesi ve burada ilerlemeye de-
vam etmesidir.^[11]

Tungsten Filamanı Bulgusu; literatürde ilk olarak bizim ta-
nımladığımız ve intravitreal (veya muhtemelen sistemik) yol-
dan anti-VEGF ajanına maruz kalmış ROP hastalığının pa-
tognomonik bir bulgusudur. Yani bu funduskopik görünüm
tanındığında hastanın daha önceden anti-VEGF tedavisi aldığı
anlamına gelir. Tıpkı Tungsten ampullerin Tungsten filamanı
gibi ana retinal vasküler yapı arasında ark şeklinde bağlantı
yapan, kıvrımlanması (tortözite) fazla ama dolgunluğu fazla
olmayan (angorje olmayan) retinal vasküler yapılanmanın ber-
rak bir vitreus varlığıyla beraber olması tablosunu ifade eder
ve asla yeniden bir tedavi gerekliliği anlamına gelmediği gibi
aksine tedavi gerekmediği anlamına gelmektedir.^[11]

ANTI-VEGF SONRASİ YENİDEN ENJEKSİYON SIKLIĞI VE YENİDEN ENJEKSİYON ZAMANI

Eşik öncesi, Eşik ve APROP olguları içeren olgu serimizde
tek doz ile başka hiçbir ek tedavi yapmaksızın oftalmoskopik
olarak komplet retinal vaskülarizasyon elde etme sıklığımız
%95'tir. Bu gruba ilaveten %3 olguda 2.injeksiyon, %2 olguda
3.injeksiyon gerekmiş ve final başarılarımız %100'e ulaşmıştır. Salt
eşik öncesi olgulara bakıldığında tek enjeksiyonda başarı oranı
%99'a erişmektedir.^[11]

Tekrar tedavi endikasyonunun konulmasında yanılığa dü-
şülen noktaları vurgulamak gereksiz tedavileri engelleyecektir.
Öncelikle yukarıda "Tungsten Filamanı Bulgusu" bahsinde
de değindiğimiz gibi bu bulgunun varlığı asla yeni bir tedavi
gerekisini olmadığını gösterir. Gerçekten yeni bir tedavi en-
dikasyonu koymak için karakteristik intravitreal uzanımlı Ev-
re-3+(plus) hastalığının ortaya çıkmasını beklemek gerekir. Bir
kez intravitreal bevacizumab uygulanmış gözde hastalığın seyri
en az 2 kat yavaşlamıştır. Bu sebeple yeniden tedavi endikasyo-
nu için gereğinde 1 hafta hatta 2 -3 hafta aralarla güvenle takip
yapılabilir.

ANTI-VEGF SONRASİ TAKİP SIKLIĞI VE TAKİP SÜRESİ

Anti-VEGF sonrası hastalığın seyri klasik alıştığımız sey-
re göre en az yarı yarıya azaltabilmektedir. Yani tecrübeli bir
hekimin mutad olarak kontrol muayenesi öngördüğü süre ne
ise söz konusu olan enjeksiyon yapılmış bir göz bu süreyi 2 ka-
tına çıkartabilir. Örneğin göz dibine bakıp bu tabloyu 1 hafta
sonra görsem iyi olur dediğimiz bir ROP kliniği için eğer daha
evvel göz içine bevacizumab uygulanmışsa bir sonraki kont-
rol zamanı rahatlıkla 2 hafta olabilir. Biz uygulamamızda ilk

kontrolü enjeksiyon sonrası 1.hafta yaptıktan sonra eğer ideal
gerileme cevabını görmüşsek ikinci kontrolü 3 hafta sonra yani
enjeksiyonun 1.ay kontrolü olarak yapıyoruz. Bizim deneyimle-
rimizde klinik olarak retina maturasyonu enjeksiyonu takiben
en erken 2,5 ay en geç 9 ay olmak üzere ortalama 5,5 ay içinde
tamamlanmaktadır.^[11]

GEÇ DÖNEM REAKTİVASYONLARI

Klinik pratiğimizde böyle bir durumla karşılaşmamış olma-
mıza rağmen literatürde bevacizumab ile tedavi edilmiş ancak
2-3 yaşlarında reaktivasyon bildirilmiş olgular mevcuttur.^[15] Bu
olgularda ortaya çıkan problemin tam regresyon görülmeksi-
zin takibin bırakılmış olmasından kaynaklanabileceği göz ardı
edilmemelidir. Ranibizumab kullanılan olgularda ranibizuma-
bın etkin olduğu bildirilmiş ise de vitreus içi yarı ömrü az ol-
duğu için nükslerin daha sık görüldüğü de belirtilmiştir.^[16] Af-
libercept kullanılan ROP olgularında da etkinlik bildirilmekle
birlikte oküler kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir.^[17]
Kliniğimizde ranibizumab ve afliberceptin ROP'ta kullanımına
dair tecrübemiz mevcut değildir. Halen bu iki ilacın ülkemiz-
de ROP endikasyonu ile kullanılabilmesi için olgu bazında her
olgu için resmi izin alınması gerekmektedir.

ANTI-VEGF UYGULAMASININ SİSTEMİK ETKİLERİ VE RİSKLER

Literatürde ve sahada özellikle de ROP'ta anti-VEGF uygu-
lamasına ilişkin aleyhte iddiaların en temel yoğunlaşma nokta-
sı ilacın halen gelişmekte olan bir prematüre bünne için başta
nöromotor yapılanmalar olmak üzere tüm vücut için potansi-
yel olumsuz etkiler taşıyabileceği kuşkusudur. Halen hiçbir bi-
limsel çalışmada bu yönde bir olumsuzluk ortaya konulmamış
hatta her yayında çalışma gruplarında sistemik hiçbir olumsuz
etkinin gözlemlenmediği ifade edilmiştir.

Klinik gözlemlerimize göre anti-VEGF enjeksiyonu sonrası
gerek erken gerekse de geç dönemde bebeklerin klinik seyir-
lerinde sanılanın aksine iyileşme olmaktadır. Bu yöndeki bi-
limsel verilerimiz yayımlanmıştır.^[18,19] Literatürde prematüre
bebeklerin anti-VEGF uygulamaları ile sistemik seyrinin de
iyileştiğini belirten ve bunu ortaya koyan ilk araştırma kliniği-
mizce ortaya konmuştur.^[18,19] Bu olumlu gözlemlerimiz üzerine
prematüre bebekte görülen ana morbiditelerin tamamının an-
giogenesisin bozulmasıyla izah edilebileceğini fark ederek tüm
morbiditeleri ve anti-VEGF sonrası sistemik seyrinde görülen
iyileşmenin fizyopatolojik mekanizmalarını açıklayan, ROP'un
seyrinin öngörülmesini sağlayan yepyeni bir risk skorlaması da
tanımlanıp yayınlanmıştır.^[18,19]

ÜLKEMİZDE ROP'TA İNTRAVİTREAL ANTI-VEGF İLAÇ UYGULAMASININ MEDİKOLEGAL DURUMU

Endikasyon dışı ilaç kullanım kılavuzu,^[20] mevcut mevzuat
uyarınca bevacizumab'ı Ek-4 listesine almıştır ve Sağlık Bakan-
lığı'ndan ayrıca endikasyon dışı ilaç kullanım iznine tabi ol-
maktan çıkarmıştır. Ayrıca geri ödemeye dair açılan bir davaya
ilişkin Danıştay Kararı uyarınca endikasyon dışı bevacizumab

uygulamaları SGK geri ödeme kapsamına alınmıştır. Danıştay'ın geri ödeme yönünden karar verdiği bir tıbbi uygulamanın bilimsel usul ve esaslara uygunluk denetimi de yaptırdığı ve kararın bu denetime dair de hukuki onay anlamında olacağı açıktır. Diğer tüm Anti-VEGF ilaçlar ROP için endikasyon-dışı ilaçlardır. Ancak bunlar EK-4 listesinde yer almadıklarından ROP için kullanılacaksa hasta bazında Sağlık Bakanlığından izin alınması gerekir.

KAYNAKLAR

- 1- Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis. *Cancer Treat Res.* 2004; 117: 3-32.
- 2- Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007; 245(11): 1727-30.
- 3- Drenser KA. Anti-angiogenic therapy in the management of retinopathy of prematurity. *Dev Ophthalmol.* 2009; 44: 89-97.
- 4- Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21(2):182-7.
- 5- Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008; 28(3 Suppl): S19-25.
- 6- Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, Buch M, Cardone S, Hess D, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008; 28(3 Suppl): S13-8.
- 7- Kusaka S, Shima C, Wada K, Arahori H, Shimojo H, Sato T, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92(11): 1450-5.
- 8- Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(4): 536-543.e2.
- 9- 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(7):603-15.

10- Fiererson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2013; 131(1):189-95.

11- Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoglu Z. 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.* 2015; 253(10):1677-83.

12- Yetik H. Limited laser treatment covering the demarcation line in retinopathy of prematurity - A new hypothesis in the pathogenesis of ROP. Session: Vascular Diseases and Diabetic Retinopathy. *Euretna Conference. Paris 2010. Abstract Book*

13- Yetik H. Limited laser treatment for retinopathy of prematurity: A new hypothesis for pathogenesis of ROP based on ambiguity of vitreoretinal interface, immaturity of internal limiting membrane and mis-retinalization. *New Front Ophthalmol.* 2016; 2: DOI: 10.15761/NFO.1000144 <http://www.oatext.com/Limited-laser-treatment-for-retinopathy-of-prematurity-A-new-hypothesis-for-pathogenesis-of-ROP-based-on-ambiguity-of-vitreoretinal-interface-immaturity-of-internal-limiting-membrane-and-mis-retinalization.php>

14- Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina.* 2006; 26(7 Suppl):S11-5.

15- Snyder LL, Garcia-Gonzalez JM, Shapiro MJ, Blair MP. Very late reactivation of retinopathy of prematurity after monotherapy with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2016; 47(3): 280-3.

16- Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina.* 2015; 35(4):675-80.

17- Sukgen EA, Söker G, Koçluk Y, Gülek B. Effect of intravitreal aflibercept on central retinal arterial blood flow in type 1 retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol.* 2017; 0. doi: 10.5301/ejo.5000938. [Epub ahead of print]

18- Ovali F, Yetik H, Tuten A, Topcuoglu S, Gunay M. et al. Effects of Intravitreal Anti-VEGF Therapy on the Clinical Course of Bronchopulmonary Dysplasia, *Iran J Pediatr.* 2016; 26(6): e4637. doi: 10.5812/ijp.4637.

19- Yetik H, Ovali F, Tastekin A, Arslan OŞ, İskeleli G. Systemic effects of anti-VEGF treatment and a new systemic risk grading system for retinopathy of prematurity. Poster. In: 2016; 16th EURETINA Congress - Copenhagen. 8-11 September, Bella Center Copenhagen. <http://euretna.org/copenhagen2016/programme/posters-details.asp?id=7397>

20- <http://www.titck.gov.tr/Mevzuat/MevzuatGetir?id=2637>



Prof. Dr. Hüseyin YETİK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden 1996 yılında mezun oldu. Aynı yıl Tıpta Uzmanlık Sınavıyla İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi almaya hak kazandı; 2000 yılında uzman, 2006 yılında doçent, 2014 yılında profesör oldu. Halen İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesidir ve aynı zamanda Prof YETİK ROP RETİNA GÖZ KLİNİĞİ isimli özel kliniğinde çalışmaktadır. 26 adet Uluslararası makalesi ve 253 sitasyonu bulunmaktadır. Yayınlarının h-indexi 8, i10 endeksi 7'dir.