

DERLEME REVIEW

Prematüre Retinopatisi Tedavisinde Güncel Yöntemler ve Yeni Gelişmeler

Current Modalities and Recent Advances in the Treatment of Retinopathy of Prematurity

Aslıhan UZUN *, Emrullah BEYAZYILDIZ **

* Uzman Doktor, Ordu Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ordu

** Uzman Doktor, SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 04.10.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aslıhan UZUN / Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kat, Göz Hastalıkları Kliniği,

Bucak Mahallesi Nefsi Bucak Caddesi, Altınordu / Ordu Tel./Phone: +90 452 225 0185 - 1374 Faks/Fax: +90 452 225 0190

E-posta/E-mail: draslihanuzun@gmail.com ORCID No: 0000-0002-5787-3879

ÖZ

Prematüre retinopatisi (ROP) düşük doğum ağırlıklı preterm infantlarda görülen anormal retinal damar oluşumu ile karakterize bir bozukluktur. Bu preterm hastaların erken tanı ve acil tedavisi görme kaybı ve körlük gelişimini önlemede çok önemlidir. Lazer fotokoagülasyon ve intravitreal olarak uygulanan antianjiyogenik ilaçlar ROP tedavisinde günümüzde kullanılmakta olan yaklaşımlardır. Lazer fotokoagülasyona bağlı oluşan periferik retina hasarı ve antianjiyogenik ilaçların sistemik yan etki riski bu hastalarda tartışılmalı konulardır. Sonuç olarak ROP gelişimini önlemek ve tedavide kullanmak üzere yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Bu derlemede ROP tedavisinde güncel yöntemler ve yeni gelişmeler üzerine odaklanmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, lazer fotokoagülasyon, antianjiyogenik ajanlar.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is a disorder of preterm infants with low birth weight, that is characterized by abnormal retinal vessel development. Early diagnosis and prompt treatment are crucial in these preterm patients to prevent visual loss and blindness. Laser photocoagulation and intravitreal injection of antiangiogenic agents are the current modalities in the treatment of retinopathy of prematurity. The destruction of peripheral retina due to laser photocoagulation and the risk for systemic adverse effects of antiangiogenic antibodies are challenging issues in these patients. Consequently, new safer and more effective approaches are needed for the treatment and/or prevention of ROP. This review aimed to focus on the current modalities and recent advances in the treatment of ROP.

Keywords: Retinopathy of prematurity, laser photocoagulation, antiangiogenic agents.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP) düşük doğum ağırlıklı preterm infantlarda ortaya çıkan retinal damar gelişim bozukluğudur. Perinatal dönemde maruz kalınan yüksek oksijen konsantrasyonu, ROP gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir. Preterm bebeklerde ROP riskini azaltacak ancak aynı zamanda serebral hipoksiyi engelleyecek optimal oksijenizasyon düzeyi halen tartışma konusudur.^[1,2] Gelişmiş ülkelerde oksijen desteğinin ve kan oksijen saturasyonunun yakın takibi ile; gelişmemiş ülkelerde ise prematüre bebeklerin sağ kalımının düşük olması nedeniyle ROP insidansı nispeten düşüktür.^[3] Gelişmekte olan ülkelerde ise yenidoğan yoğun bakım koşullarının düzeltilmesi ve daha küçük bebeklerin yaşatılmaya başlanması sonucunda ROP daha yüksek oranlarda görülmeye başlamıştır.^[3,4] ROP patogenezinde kabul gören bifazik teoriye göre; faz 1'de kan oksijen saturasyonunun intrauterin döneme göre yükselmesi sonucunda ortaya çıkan rölatif hiperoksi reti-

nal damarlardan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımını baskı- lar, sonuçta retinal vaskülarizasyon duraklar. Doğum sonrası gelişimi devam etmekte olan retinanın metabolik aktivitesinin artmasına karşılık vaskülarizasyonu durakladığı için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik ortam oluşur. Faz 2'de ise retinal hipoksi sonucu aşırı miktarda VEGF salınmaya başlar ve neovaskülarizasyon gelişir.^[1,5]

ROP olgularının %92-96'sında hastalık tedavi gerektirmeksizin spontan geriler ancak %10 olguda ileri evrelerde ROP gelişir ve tedavi gerektirir.^[4] Tedavideki tüm gelişmelere rağmen ROP, çocukluk çağı körlüklerinin önemli bir sebebi olmaya devam etmektedir.^[2] Bu nedenle ROP tedavisinde arayışlar devam etmekte ve yeni ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır. Günümüzde ROP'nin cerrahi dışı tedavisi esas olarak aşırı VEGF salınımının olduğu faz 2'yi hedef alır ve temel olarak iki yaklaşımı içermektedir.^[1] Bunlardan birincisi retinal ablasyon tedavileri, ikinci grup ise intravitreal uygulanan antianjiyogenik ilaçlardır.

A) RETİNAL ABLASYON TEDAVİLERİ

Retinal ablasyon tedavilerinde amaç, retinanın gelişmemiş avasküler alanlarının ablasyonu ve nekrozu ile bu bölgelerden VEGF gibi büyüme faktörlerinin aşırı salınmasını önlemektir.^[1]

1. Kriyoterapi

Önceleri ROP tedavisinde uygulanan tek yaklaşım dekolman gelişmiş olgularda cerrahi tedavi iken 1980'lerde ROP tedavisinde kriyoterapi kullanımı öne sürülmüştür.^[4] Çok merkezli yürütülen CRYO-ROP (The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) çalışmasının ilk sonuçlarında kriyoterapi uygulanan gözlerde üçüncü ayda ROP'de %49,3 oranında gerileme olduğu gösterilmiş ve eşik hastalıkta kriyoterapinin tek etkili tedavi yöntemi olduğu belirtilerek çalışma kontrol grubunun tedavisiz bırakılmaması için erken sonlandırılmıştır.^[6] CRYO-ROP çalışmasının 15 yıllık sonuçlarında tedavisiz bırakılmış olguların %52'sinde retina dekolmanı, retinal katlantılar veya retrolental fibröz membran gibi istenmeyen sonuçlar görüldüğü, tedavi uygulanmış olan olgularda ise bu oranın %30 olduğu, sonuç olarak kriyoterapinin eşik hastalık tedavisinde etkili olduğu ve bu olumlu etkinin 15 yıl devam ettiği belirtilmiştir.^[7] Ancak tedavi uygulanan olgularda dahi fonksiyonel ve anatomik istenmeyen sonuçların fazla olması nedeniyle günümüzde ROP tedavisinde kriyoterapi rutinde kullanılmamaktadır.

2. Diod Laser Fotokoagülasyon

CRYO-ROP çalışmasını takiben eşik hastalıkta diod laser fotokoagülasyon (LFK) kullanılmaya başlanmış ve kriyoterapiye kıyasla daha iyi fonksiyonel ve anatomik sonuçlar sağladığı gösterilmiştir.^[8,9] Yüksek riskli eşik öncesi hastalıkta periferik avasküler alanlara erken dönemde uygulanan LFK'un etkisini değerlendiren ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında LFK'un etkin bir tedavi olduğu ve yüksek riskli hastalarda erken tedaviyle istenmeyen anatomik ve fonksiyonel sonuçları azalttığı gösterilmiştir.^[10] Genel anestezi veya sedasyon gerektirmesi, periferik retinayı kalıcı olarak hasara uğratması ve periferik görme alanını daraltması LFK tedavisinin dezavantajlarıdır. Ayrıca vitreus hemorajisi, katarakt oluşumu, göz içi basınç artışı, koroidal efüzyon ve postoperatif inflamasyon gibi oküler komplikasyonlara da sebep olabilir.^[4] Yine de uygun bir şekilde uygulandığında LFK, oküler ve sistemik yan etkiler açısından oldukça güvenlidir ve günümüzde birçok kılavuzda önerilen tedavi olmaya devam etmektedir.^[14,11] Bununla birlikte agresif posterior ROP (APROP) tedavisinde LFK sonrası olumsuz sonuçlar bildiren yayınlar da mevcuttur.^[12,13]

B) ANTİANJİOGENİK TEDAVİLER

Faz 2'de periferik avasküler retinadan salınan aşırı miktarda VEGF, ROP patogeneğinde önemli bir role sahiptir; VEGF etkisinin blokajı neovasküler aktiviteyi azaltacağından ROP tedavisinde antianjiogenik ilaçlar kullanılabilir.^[14] Genel anestezi gerektirmemesi, uygulamanın kısa sürmesi, neovaskülarizasyonda ve artı hastalıkta hızlı gerileme sağlaması, normal periferik retinal vaskülarizasyonun tamamlanmasını engellemesi ve periferik görme alanında daralmaya sebep olmaması antianjiogenik ilaçların LFK'a üstünlüğüdür. Bununla birlikte

intravitreal antianjiogenik ilaç enjeksiyonu sonrası katarakt, göz içi basınç artışı, intraoküler hemoraji, retina dekolmanı veya endoftalmi gibi oküler komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca VEGF'nün organogenezde önemli bir rol oynadığı düşünülürse intravitreal enjeksiyon sonrası sistemik dolaşıma geçen antianjiogenik ilaçların serum VEGF düzeylerini düşürme ve sistemik yan etkilere sebep olma riski endişe oluşturmaktadır.^[15,16] Bu nedenle ROP tedavisinde kullanılacak antianjiogenik ajanın seçimi ve uygulanacak doz halen tartışmalıdır. Ayrıca diğer oküler neovasküler hastalıkların aksine ROP'nde devamlı değil, tek bir sefer fazla miktarda VEGF deşarjı olduğundan tedavi zamanlaması oldukça önemlidir. VEGF düzeylerinin düşüşe geçtiği dönemde yapılacak bir intravitreal antianjiogenik ilaç fibrozisi uyarak traksiyona, retinal yırtık ve dekolman oluşumuna sebep olabilir.^[17]

ROP tedavisinde günümüzde kullanılmakta olan antianjiogenik ilaçlar; bevacizumab, ranibizumab, aflibercept ve conbercept olup bu ajanların hiçbiri FDA tarafından onaylı değildir.

1. Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Francisco, California, USA) VEGF'nün tüm izoformlarını inhibe etmek üzere iki bağlanma bölgesi içeren, 149 kDa molekül ağırlığına sahip, rekombinant, humanize, monoklonal bir antikordur.^[17] Moleküler olarak daha büyük oluşu sonucunda sistemik dolaşıma daha az geçeceği düşüncesiyle bevacizumab ROP tedavisinde daha çok tercih edilmiştir.^[1,3]

Artı hastalığın eşlik ettiği zon 1 veya posterior zon 2 evre 3 ROP tedavisinde bevacizumab'ın etkinliğini değerlendiren BE-AT-ROP (The Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışması konvansiyonel LFK'a kıyasla zon 1 hastalıkta bevacizumab'ın anlamlı üstün olduğunu ancak zon 2 hastalıkta sonuçların benzer olduğunu göstermiştir.^[18] LFK uygulamasına engel yaratan persistan tunica vasculosa lentis varlığında, pupilla iyi dilate olmadığında, rubeosis iridis veya vitreus hemorajisi varlığında intravitreal bevacizumab'ın uygun bir seçenek olduğu bildirilmiştir.^[19] Literatürde bevacizumab'ın hem LFK ile kombine edildiğinde hem de tek başına kullanıldığında zon 1 ROP ve APROP tedavisinde etkili olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur.^[18,20-22]

Bevacizumab'ın molekül büyüklüğünün ranibizumab'a göre 3 kat fazla olması intravitreal yarı ömrünün ranibizumab'a göre %36 daha uzun olmasını sağlar.^[17] Yine de BEAT-ROP çalışmasında intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan ortalama 16 hafta sonra hastaların %6'sında rekürrens geliştiği gösterilmiştir.^[18] Mintz-Hittner^[23] ve ark.'nın çalışmasında bevacizumab enjeksiyonundan yaklaşık 16 hafta sonra hastaların %8,3'ünde rekürrens geliştiği bildirilmiştir. Buna karşılık Chen^[24] ve ark. bevacizumab enjeksiyonu yaptıkları 41 gözden hiçbirinde nüks saptanmadığını belirtmişlerdir. Khodabande^[25] ve ark.'ları da 49 gözden oluşan serilerinde bevacizumab enjeksiyonu sonrası hiçbir olguda nüks gözlemediklerini bildirmişlerdir. Intravitreal enjeksiyonu sonrası bevacizumab'ın sistemik dolaşıma geçmesi durumunda serum VEGF düzeyleri haftalarca düşük kalabilir.^[15] Hong^[16] ve ark., intravitreal 0,6 mg/0,025 ml bevacizumab enjeksiyonu sonrası serum VEGF düzeylerinin 1-2 haftada en düşük seviyesine ulaştığını, 8. haftada ise hala normal düzeyine dönmemiş olduğunu, buna rağmen IgG1, eritropoetin, IGF-1 ve pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF)

düzeylerinin bevacizumab enjeksiyonundan etkilenmediğini göstermişlerdir. Yine Wu^[26] ve ark.'larının çalışmasında 0,625 mg/0,025 ml intravitreal bevacizumab ile tedavi edilmiş tip 1 ROP olgularında sistemik VEGF düzeylerinin 2 ay boyunca baskılandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte ranibizumab'ın sistemik VEGF düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada enjeksiyon sonrası birinci günde VEGF düzeylerinin azaldığı ve bu etkinin bir hafta sonra kaybolduğu gösterilmiştir.^[27]

Bevacizumab'ın birçok çalışmada kullanılan dozu, erişkin dozun yarısı olan 0,625 mg/0,025 ml'dir.^[18,28] Sistemik yan etkileri konusunda yaygın tartışmalar bulunması araştırmacıları sistemik riskleri azaltmak için en düşük bevacizumab dozunu bulmaya yönlendirmiştir. Literatürde 0,375 mg/0,03 ml, 0,312 mg/0,025 ml, 0,25 mg/0,01 ml, 0,16 mg/0,025 ml dozlarda bevacizumab ile yapılmış ve bu dozlarda bevacizumab'ın etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^[25,28-30] Yapılan bir çalışmada hastaların bir gözüne standart 0,625 mg/0,025 ml, diğer gözlerine ise 0,25 mg/0,01 ml bevacizumab uygulanmış ve iki göz arasında anatomik iyileşme açısından fark saptanmadığı belirtilmiştir.^[31] Pediatrik göz hastalıkları araştırma grubu^[32] (pediatric eye disease investigator group; PEDIG) henüz tamamladıkları faz 1 doz belirleme çalışmasında, tip 1 ROP tedavisinde dozu kademeli olarak azaltarak 0,25 mg, 0,125 mg, 0,063 mg ve 0,031 mg intravitreal bevacizumab uygulamışlar ve ROP tedavisinde 0,031 mg bevacizumab'ın etkili olduğunu göstermişlerdir.

Periferik retinayı kalıcı hasara uğratmaması sebebiyle ROP tedavisinde intravitreal uygulanan antianjiyogenik ilaçların retinal vaskülarizasyonun tamamlanmasını engellemediği düşünülmüştür.^[17,33] Ancak Tahija^[34] ve ark., intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan ortalama 87,5 (27-224) hafta sonra RetCam fundus fluorescein anjiyografi (FFA) yaptıkları 20 gözden 11'inde periferik retinal vaskülarizasyonun tamamlanmadığını, bunlardan 9'unda ise vasküler-avasküler alan sınırında floresein sızıntısı görüldüğünü belirtmişlerdir. Lepore^[35] ve ark., tip 1 ROP tanısıyla bir gözlerine intravitreal 0,5 mg bevacizumab, diğer gözlerine LFK uyguladıkları hastalara 4 yıl sonra yaptıkları FFA'de enjeksiyon uygulanan gözlerin tamamında periferde avasküler alanlar, vasküler sızıntı, şant damarları, anormal dallanma; arka kutupta ise hiperfloresan lezyonlar, foveal avasküler zon kaybı gibi bulgular saptarken LFK uygulanan gözlerde herhangi bir lezyon saptamamışlardır. Lorenz^[30] ve ark. da yarı dozda (0,312 mg/0,025 ml) bevacizumab enjeksiyonundan 20 hafta sonra yaptıkları FFA'de anormal dallanma ve arteriyovenöz şant damarları gibi anormal anjiyografik bulgular saptadıklarını ancak makulada herhangi bir lezyon görülmediğini bildirmişlerdir.

2. Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc., San Francisco, California, USA ve Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland) inflamasyona sebep olan Fc parçasını içermeyip sadece Fab parçasını içeren, VEGF için tek bağlanma bölgesine sahip, 48 kDa ağırlığında, VEGF'ne bağlanma afinitesi bevacizumab'tan yaklaşık 10 kat fazla olan, rekombinant, humanize bir antikor parçasıdır.^[17]

Hoerster^[15] ve ark., artı hastalığın eşlik ettiği zon 1 evre 3 ROP tedavisi için iki gözüne 0,2 mg ranibizumab enjeksiyonu yaptıkları bebekte serum VEGF düzeylerinin enjeksiyon son-

rası 2-3 haftada en düşük seviyesine ulaştığını, 4. haftada ise normal düzeyine döndüğünü göstermişler; sonuç olarak sistemik VEGF'nü daha kısa süreli baskılaması nedeniyle ROP tedavisinde ranibizumab'ın daha iyi bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde ROP tedavisinde ranibizumab'ın hem tek başına hem de LFK ile kombine olarak etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.^[17,36-39] İlâveten Sukgen^[40] ve ark. 4 saat kadrından az evre 4A ROP tedavisinde ranibizumab'ın tek başına, 4-6 saat kadranı evre 4A ROP olgularında ise LFK ile kombine edildiğinde etkili bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmişlerdir.

Ranibizumab'ın bevacizumab'a göre daha kısa olan yarı ömrü ve daha düşük olan molekül ağırlığı sistemik yan etki riskini azaltır, ancak aynı zamanda vitreustan hızlı temizlenme ve sonuç olarak daha erken rekürrense sebep olabilir.^[14,17,41] Literatürde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası ROP reaktivasyonu oranlarının bevacizumab enjeksiyonuna göre daha erken dönemde ve daha yüksek oranda olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan ortalama 14 hafta sonra olguların %5'inde, ranibizumab enjeksiyonundan ortalama 9 hafta sonra olguların %50'sinde nüks geliştiği bildirilmiştir.^[41] Huang^[17] ve ark. intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna hastaların %94'ünün yanıt verdiğini ancak bunlardan %45'inde ortalama 8,3 hafta sonra reaktivasyon geliştiğini ve LFK gerektirdiğini göstermişlerdir. Feng^[39] ve ark.'nın çalışmasında 8,5 hafta sonra hastaların %39'unda rekürrens geliştiği ve bu olguların %62'sinin zon 1 ROP'ne sahip olgular olduğu gösterilmiştir. Hu^[14] ve ark., artı hastalığın eşlik ettiği zon 2 evre 3 ROP nedeniyle ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hastaların %26'sında ortalama 8,5 hafta sonra rekürrens geliştiğini belirtmişlerdir. Sukgen^[38] ve ark.'nın çalışmasında ise tedavi ile rekürrens arasında geçen zaman biraz daha kısa (7,5 hafta) olup olguların %45'inde rekürrens saptandığı bildirilmiştir. Chan^[42] ve ark. ise tek başına intravitreal ranibizumab uygulanan olgularda hastalıkta persistans ve regresyon sonrası nüks oranlarının fazla olduğunu, ranibizumab tedavisinin ancak LFK uygulanamayan pupil dilatasyonunun yetersiz olduğu, ortam opasitesi bulunan, APROP olguları gibi seçilmiş hastalarda endike olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte Chen^[24] ve ark., intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yaptıkları 31 gözde rekürrens gelişmeden periferik retinal vaskülarizasyonun tamamlandığını bildirmişlerdir.

Ülkemizden bildirilen bir yayında bevacizumab ve ranibizumab enjeksiyonu uygulanan olguların periferik retinal vaskülarizasyonlarının her iki grupta da ortalama postmenstrüel 56 haftada tamamlandığı gösterilmiştir.^[43] Kabataş^[33] ve ark. tip 1 ROP nedeniyle intravitreal bevacizumab uygulanan hastalarda vaskülarizasyonun ortalama postmenstrüel 73±10,1 haftada, ranibizumab uygulananlarda ise ortalama 61,8±6,6 haftada tamamlandığını; aradaki farkın da bevacizumab'ın daha uzun yarı ömrü ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir. Ancak ranibizumab enjeksiyonu sonrası bazı olgularda periferik retinal vaskülarizasyonun tamamlanmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. APROP nedeniyle intravitreal ranibizumab uygulanan 13 olgunun vaskülarizasyon sürecini değerlendiren bir çalışmada, 11 hastada nazal kadranda vaskülarizasyonun ortalama postmenstrüel 45. haftada, temporal kadranda ise 56. haftada tamamlandığı; 2 hastada ise bir yaşına ulaştıkları halde tempo-

ralde halen avasküler alan bulunduğu gösterilmiştir.^[44] Benzer şekilde, Sukgen^[38] ve ark., intravitreal ranibizumab yaptıkları olguların %71'inde vaskülarizasyonun ortalama postmenstrüel 56. haftada tamamlandığını ancak 1 yaşına geldiği halde olguların %16'sında indirekt oftalmoskopik incelemede vaskülarizasyonun halen tamamlanmadığını belirtmişlerdir. Gunay^[41] ve ark. bevacizumab uyguladıkları hastaların %16'sında, ranibizumab uyguladıklarının ise %23'ünde zon 3'te vaskülarizasyonun tamamlanmadığını bildirmişlerdir. Huang^[17] ve ark.'nın ROP tedavisinde intravitreal ranibizumab'ın sonuçlarını değerlendirdikleri geniş serilerinde (145 hasta, 283 göz) tedavi sonrası gözlerin %3'ünde rekürrens olmaksızın vaskülarizasyonun tamamlanmadığı, periferde geniş bir avasküler alanın kaldığı ve bu gözlerde anormal dallanma ve şant damarları görüldüğü gösterilmiş ancak bu olgulara FFA yapılmamıştır. APROP tanısı ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış bir olguda tedaviden 118 hafta sonra (postmenstrüel 149. haftada) yapılan FFA'de periferik retinal avasküler alanlar gösterilmiştir.^[45]

Tedavide uygulanacak intravitreal ranibizumab'ın minimum etkin dozu halen tartışmalıdır. Birçok çalışmada kullanılmakta olan doz erişkin dozunun yarısı olan 0,25 mg/0,025 ml'dir.^[14,17] Halen yürütülmekte olan faz 2 CARE-ROP (Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity) çalışması, ROP tedavisinde 0,12 mg ve 0,20 mg ranibizumab'ın etkinliğini araştırmaktadır (NCT02134457). Aynı şekilde halen devam etmekte olan RAINBOW (Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity) çalışması da ROP tedavisinde 0,1 mg ve 0,2 mg ranibizumab'la LFK tedavisinin etkinliğini karşılaştırmaktadır (NCT02375971).

Günümüzde ROP olgularında tedavi zamanlaması konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. Kabataş^[33] ve ark.'nın çalışmasında tip 1 ROP tanısıyla intravitreal bevacizumab uygulanan olgularda tedavi sırasında postmenstrüel yaş $35 \pm 1,9$ hafta, ranibizumab uygulananlarda $34,3 \pm 1,6$ hafta, LFK uygulananlarda ise $36,5 \pm 2$ hafta olarak bildirilmiştir. Gunay^[41] ve ark. ise ROP nedeniyle intravitreal bevacizumab uyguladıkları sırada olguların ortalama postmenstrüel $34,75 \pm 1,91$ haftada, ranibizumab enjeksiyonu sırasında ortalama $35,59 \pm 1,58$ haftada, LFK uygulaması sırasında ise ortalama $36,03 \pm 1,41$ haftada olduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca ROP tedavisinde ranibizumab'ın etkinliğini değerlendiren bir çalışmada tedaviye iyi yanıt veren hastaların ortalama postmenstrüel $35,9 \pm 2,0$ haftada (postnatal $47,3 \pm 13,5$ günde), yanıtız hastaların ise ortalama postmenstrüel $37,3 \pm 5,2$ haftada (postnatal $62,1 \pm 37,8$ günde) tedavi edildiği, sonuç olarak gecikmiş tedavinin ROP olgularında tedaviye yanıtızlık için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.^[17]

3. Aflibercept

Aflibercept (VEGF Trap-Eye; Eylea, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., New York, USA, ve Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany) Ig'G'nin Fc parçasına VEGF reseptör-1'in ikinci bölgesi ve VEGF reseptör-2'nin üçüncü bölgesinin eklenmesiyle oluşturulan, VEGF-A, VEGF-B ve placentel büyüme faktörünü inhibe eden, 115 kDa ağırlığında, rekombinant bir füzyon proteinidir.^[46] Bevacizumab ve ranibizumab'a göre aflibercept'in yarı ömrü daha uzundur ve VEGF'ne

afinitesi daha yüksektir.^[47]

Literatürde aflibercept'in ROP tedavisindeki yerini değerlendiren çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Hayvan deneylerinde oksijenin uyardığı retinopatide (oxygen-induced retinopathy) intravitreal aflibercept'in hem yüksek dozda hem de düşük dozda neovasküler damarlanmayı azaltmada etkili olduğu; enjeksiyondan sonraki ilk 3 günde avasküler alanı arttırsa da 7. günde tedavi uygulanmayan gözlere göre düzelme görüldüğü ve bu durumun doz bağımlı olduğu bildirilmiştir.^[48] Ülkemizde yapılan bir çalışmada tip 1 ROP tanısı ile 1mg/0,025 ml aflibercept yapılan olguların tamamında ROP'nde gerileme saptandığı gösterilmiştir.^[49] Salman^[47] ve ark., yüksek riskli eşik öncesi tip 1 ROP tanısı ile intravitreal 1mg/0,025 ml aflibercept uyguladıkları 26 gözün 25'inde başarılı sonuç elde ettiklerini ancak bu gözlerden ikisinde 19 ve 21 hafta sonra rekürrens geliştiğini ve tekrar aynı dozda aflibercept enjeksiyonu gerektirdiğini; periferik retinal vaskülarizasyonun ise tüm gözlerde tamamlandığını belirtmişlerdir.

4. Conbercept

Conbercept (Lumitin, Chengdu Kanghong Biotech, Ltd., Sichuan, China) Ig'G'nin Fc parçasına VEGF reseptör-1'in ikinci bölgesi ve VEGF reseptör-2'nin üçüncü ve dördüncü bölgesinin eklenmesiyle oluşturulan, VEGF-A, VEGF-B ve placentel büyüme faktörüne yüksek afinite ile bağlanan, 143 kDa ağırlığında, rekombinant bir füzyon proteinidir.^[46] Yapısal olarak aflibercept'e benzemekle birlikte, aflibercept'ten farklı olarak içerdiği VEGF reseptör-2'nin dördüncü bölgesi sayesinde ekstraselüler matrix'e daha az geçer, VEGF'ne daha yüksek afinite ile bağlanır ve yarı ömrü daha uzundur.^[46] Çin'de 2013 yılında neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde conbercept Çin Gıda ve İlaç Dairesi (China Food and Drug Administration, China FDA) tarafından onay almıştır.^[50] Jin^[50] ve ark.'nın çalışmasında artı hastalığın eşlik ettiği zon 1/2 evre 2/3 ROP veya APROP tedavisinde intravitreal 0,25 mg/0,025 ml conbercept uygulanan hastalarda conbercept'in güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir. Conbercept henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

YENİ GELİŞMELER

ROP'nin güncel tedavisinde uygulanan yöntemlerden LFK'un periferik retinayı kalıcı hasara uğratması, antianjiogenik ilaçların da uzun süre takip gerektirmeleri ve sistemik yan etki riski nedeniyle ROP tedavisinde yeni arayışlar devam etmektedir. Yürütülmekte olan çalışmalarla ROP'nin engellenmesi sağlanabilirse en azından ROP tedavisi gerektirecek olgu sayısının azalacağı düşünülmektedir. Bu nedenle devam eden preklinik ve erken klinik çalışmalarla ROP patogenezi araştırılmaya ve alternatif önleyici tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

1. Propranolol

Non-selektif bir beta adrenerjik reseptör antagonisti olan propranololun çocuklarda kardiyovasküler hastalıklar, portal hipertansiyon ve infantil hemanjiom tedavisinde kullanılıyor olması, patogenezinin benzer olması göz önüne alınarak ROP tedavisinde de kullanılabileceğini akla getirmiştir.^[51] Propranololun infantil hemanjiomdaki etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte vazokonstriksiyon, epitelyal hücre apoptozu ve anjiogenezin inhibisyonu yoluyla etki gösterdiği düşünülmektedir.^[52] Retinada hem beta-1 hem de beta-2 adrenerjik re-

septör ekspresyonu olduğu göz önüne alındığında, hipoksinin VEGF salınımını muhtemelen beta adrenerejik sistemin aşırı stimülasyonu yoluyla uyardığı düşünülmüş; dolayısıyla ROP tedavisinde propranolol gibi beta adrenerejik reseptör blokörlerinin kullanılabileceği öne sürülmüştür.^[51] Yapılan hayvan deneyleri, oksijenin uyardığı retinopatide sistemik uygulanan propranololun VEGF ve IGF-1 düzeylerini düşürerek retinal anjiogeneze karşı koruyucu olduğunu göstermiştir.^[53] Sistemik uygulanan propranololun güvenliğinden emin olunmadığından topikal propranolol damla üretilmesine çalışılmış; 2013 yılında Dal Monte ve ark. hayvan deneylerinde topikal %2 propranolol damla ile retinada VEGF ve IGF-1 düzeylerini azaltacak ve retinal anjiogenezi önleyecek konsantrasyona ulaşılabilirdiğini göstermiştir.^[54] Daha sonra daha düşük konsantrasyonda propranolol damla ile yapılan bir hayvan deneyinde %0,1 propranolol damlanın güvenli olduğu bildirilmiştir.^[55] Ardından yapılan bir pilot çalışmada preterm infantlarda %0,1 propranolol damlanın artı hastalığın eşlik etmediği evre 2 ROP olgularında güvenli olduğu ancak ROP progresyonunu azaltmada yeterince etkili olmadığı gösterilmiştir.^[56] Artı hastalığın eşlik etmediği evre 1 ROP olgularında %0,2 propranolol damlanın etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren faz 2 DROP-ROP-%0,2 çalışması (NCT02504944) halen devam etmektedir.^[51]

2. 2-Metoksi Estradiol

2-metoksi estradiol (2-ME), 17-beta estradiolün biyolojik olarak aktif bir metabolitidir, düz kas hücreleri ve endotelial hücreler gibi proliferen olan hücrelerin büyümesini inhibe ederek antianjiogenik etki gösterebileceği düşünülmüştür.^[57] Said^[58] ve ark.'nın yaptığı hayvan deneylerinde 100 µg/ml 2-ME'ün intravitreal enjeksiyonunun endotelial proliferasyonu azaltarak neovasküler damarlara antianjiogenik etki gösterdiği bildirilmiştir. Şu an için ROP'nde 2-ME ile yapılmış hayvan deneyi dışında çalışma bulunmamaktadır.

3. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)

IGF-1, endotel hücrelerinde MAPK/AKT sinyal iletim yolunda gösterdiği etki ile HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) sentezini artırarak VEGF aktivasyonunu uyarır; dolayısıyla anjiogenezi ve vaskulogenezi stimüle eder.^[1,59] Sonuç olarak ROP patogenezinde sadece VEGF'nün değil, ayrıca IGF-1'in de patolojik süreçte rol oynadığı düşünülmüştür.^[1] Bu patolojik sürecin gebeliğin 3. trimester'inde üretilmeye başlanan IGF-1'in erken doğum sonrası serum düzeylerinin düşmesi ve sonuçta normal retinal vaskülarizasyonun faz 1'de duraklamasıyla başladığı belirtilmiştir.^[60,61] Buna uygun olarak Dorum ve ark. ROP olan hastalarda olmayanlara göre serum IGF-1 düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir.^[62] Bu nedenle ROP'nin önlenmesinde ya da hastalığın ağırlığının azaltılmasında IGF-1 desteğinin faydalı olabileceği öne sürülmüştür.^[1] Halen devam etmekte olan ve 250 mcg/kg IGF-1 ve IGF bağlayıcı protein-3'ün (IGFBP-3) 24 saat boyunca devamlı infüzyon şeklinde verilmesinin ileri evre ROP gelişim riskini azaltıp azaltmayacağını araştıran çalışmanın (NCT01096784) ilk sonuçları tedavinin serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini arttırmada etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir.^[63]

4. Gen tedavisi

ROP patogenezinde birçok sitokin ve büyüme faktörünün etkili oluşu, gen tedavisinin bu hastalıkta faydalı olabileceğini akla getirmektedir. Chowers^[64] ve ark.'ları ROP fare modelinde intravitreal gen transferinin mümkün olabileceğini göstermiş-

lerdir. Anjiostatik proteinler, sitokinler ve reseptörlere karşı etkili olan si-RNA genlerini içeren rekombinant virüslerin intraoküler transferini hedefleyen bu çalışmalarla hayvanlarda iyi sonuçlar elde edilmesine karşın insanlarda nasıl etkili olacağı merak uyandırmaktadır.^[64]

5. Eritropoietin

Rekombinant insan eritropoietini (rhEPO) prematüre bebeklerde anemi tedavisinde kullanılmaktadır. Eritropoietin hematopoietik etkilerine ilaveten endotelin-1 salınımını artırarak anjiogenezi uyarmaktadır, ayrıca VEGF ile benzer özellikler taşıması nedeniyle ROP patogenezinde sorumlu olabileceği düşünülmüştür.^[65] Literatürde rhEPO kullanımı ile ROP insidansı arasındaki ilişkiyi araştıran ve farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Suk^[66] ve ark., anemi nedeniyle 20 dozdan fazla rhEPO tedavisi uygulanan bebeklerde ROP gelişme riskinin 20 dozdan az alan bebeklere göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Shah^[65] ve ark. ise rhEPO kullanımı ile ROP insidansı arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Chou^[67] ve ark. yaptıkları literatür taramasında rhEPO uygulamasının ROP riskini arttırmadığını belirtmişlerdir. Yang^[68] ve ark. ise tam tersi ROP olan olgularda serum EPO düzeylerinin ROP olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

SONUÇ

LFK'un periferik retinayı kalıcı olarak hasara uğratması, antianjiogenik ilaçların da sistemik yan etki riskleri, etkili ve güvenilir dozun halen tam olarak bilinmemesi ve sebep oldukları periferik retinal değişiklikler ROP tedavisinde sorun olmaya devam etmektedir. Ayrıca tedavi sonrası nüks gelişimi de göz önüne alınması gereken önemli bir problemdir. Özellikle antianjiogenik ilaçlarla tedavi sonrası bazı çalışmalarda yüksek oranda nüks görülmesine karşın, başka çalışmalarda nüksün hiç olmaması antianjiogenik tedavi sonrası rekürrens ve tekrar tedavi kriterlerinin hala tanımlanmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yine de LFK ve intravitreal uygulanan antianjiogenik ilaçlar günümüzde ROP olgularında güncelliğini koruyan esas tedavi yöntemleridir. Tedavide kullanılacak yöneme karar verirken her olguya aynı tedavi şeklini uygulamaktan ziyade, olguya göre tedavi kararı verilmeli; tüm riskler dikkate alınmalı ve bunlar aileyle paylaşılmalıdır.

Güncel uygulamalarla çalışmalarda elde edilen sonuçlar genel olarak yüz güldürücü olsa da ROP tedavisi gelişmelere açık bir konudur. Hem önleyici hem de tedavi edici yaklaşımların geliştirilmesi için yeni, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Liegl R, Hellström A, Smith LE. Retinopathy of prematurity: the need for prevention. *Eye Brain* 2016;8:91-102.
2. Sommer A, Taylor HR, Ravilla TD, West S, Lietman TM, Keenan JD, et al. Challenges of ophthalmic care in the developing world. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(5):640-4.
3. Adams GG, Bunce C, Xing W, Butler L, Long V, Reddy A, et al. Treatment trends for retinopathy of prematurity in the UK: active surveillance study of infants at risk. *BMJ Open* 2017;7(3):e013366.
4. Suelves AM, Shulman JP. Current screening and treatments in retinopathy of prematurity in the US. *Eye Brain* 2016;8:37-43.

5. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12):5177-82.
6. Mills MD. Evaluating the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study (CRYO-ROP). *Arch Ophthalmol* 2007;125(9):1276-81.
7. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG, et al; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123(3):311-8.
8. Paysse EA, Lindsey JL, Coats DK, Contant CF Jr, Steinkuller PG. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1999;3(4):234-40.
9. Nq EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002;109(5):928-34.
10. 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.
11. Gunay M, Celik G, Ovali F, Yetik H, Aktas A, Gunay BO. One-year clinical outcome after laser treatment for retinopathy of prematurity at a tertiary center in Turkey. *Int Ophthalmol* 2015;35(1):27-35.
12. Chandra P, Tewari R, Salunkhe N, Kumawat D, Kumar V. Giant retinal tear with retinal detachment in regressed aggressive posterior retinopathy of prematurity treated by laser. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2017;54:e34-e36.
13. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 2013;155(1):159-164.
14. Hu Q, Bai Y, Chen X, Huang L, Chen Y, Li X. Recurrence of retinopathy of prematurity in zone II stage 3+ after ranibizumab treatment: A retrospective study. *J Ophthalmol* 2017;2017:5078565.
15. Hoerster R, Muether P, Dahlke C, Mehler K, Oberthür A, Kirchhof B, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2013;91(1):e74-5.
16. Hong YR, Kim YH, Kim SY, Nam GY, Cheon HJ, Lee SJ. Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab injection. *Retina* 2015;35(9):1772-7.
17. Huang Q, Zhang Q, Fei P, Xu Y, Lyu J, Ji X, et al. Ranibizumab injection as primary treatment in patients with retinopathy of prematurity: anatomic outcomes and influencing factors. *Ophthalmology* 2017;124(8):1156-1164.
18. 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):603-615.
19. Higashiyama T, Muraki S, Ohji M. Usefulness of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity with severely dilated tunica vasculosa lentis and poor mydriasis. *Case Rep Ophthalmol* 2017;8(1):173-179.
20. Nicoara SD, Stefanut AC, Nascutzy C, Zaharie GC, Toader LE, Drugan TC. Regression rates following the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser: 8-year retrospective analysis. *Med Sci Monit* 2016;22:1192-209.
21. 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.
22. Şahin A, Şahin M, Cingü AK, Türkçü FM, Yüksel H, Kaya S, et al. Intravitreal bevacizumab monotherapy for retinopathy of prematurity. *Pediatr Int* 2013;55(5):599-603.
23. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology* 2016;123(9):1845-55.
24. Chen SN, Lian I, Hwang YC, Chen YH, Chang YC, Lee KH, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between ranibizumab and bevacizumab. *Retina* 2015;35(4):667-74.
25. Khodabande A, Niyousha MR, Roohipour R. A lower dose of intravitreal bevacizumab effectively treats retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2016;20(6):490-492.
26. Wu WC, Lien R, Liao PJ, Wang NK, Chen YP, Chao AN, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(4):391-7.
27. Zhou Y, Jiang Y, Bai Y, Wen J, Chen L. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(1):31-6.
28. Hillier RJ, Connor AJ, Shafiq AE. Ultra-low-dose intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a case series. *Br J Ophthalmol* 2017 Jun 27.[Epub ahead of print]
29. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2014;92(6):577-81.
30. Lorenz B, Stieger K, Jager M, Mais C, Stieger S, Andrassi-Darida M. Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity: a longitudinal fluorescein angiographic study. *Retina* 2017;37(1):97-111.
31. Han J, Kim SE, Lee SC, Lee CS. Low dose versus conventional dose of intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity: a case series with paired-eye comparison. *Acta Ophthalmol* 2016; Mar 24.[Epub ahead of print]
32. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, Crouch ER, Hutchinson AK, Bhatt AR, et al; Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG). Assessment of Lower Doses of Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: A Phase 1 Dosing Study. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):654-656.
33. Kabataş EU, Kurtul BE, Altaylık Özer P, Kabataş N. Comparison of intravitreal bevacizumab, intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for treatment of type 1 retinopathy of prematurity in Turkish preterm children. *Curr Eye Res* 2017;42(7):1054-1058.
34. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, Kusaka S, McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2014;98(4):507-12.
35. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Orazi L, Baldascino A, Ji MH, et al. Follow-up to age 4 years of treatment of type 1 retinopathy of prematurity intravitreal bevacizumab injection versus laser: fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology* 2017 Aug 31.[Epub ahead of print]
36. Xu Y, Kang X, Zhang Q, Huang Q, Lv J, Zhao P. Combination of intravitreal injection of ranibizumab and photocoagulation for the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity with vitreous hemorrhage. *J Ophthalmol* 2016;2016:5029278.
37. Li XJ, Yang XP, Sun S, Lyu XB, Jia H. Intravitreal ranibizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Chin Med J* 2016;129(23):2879-2881.
38. Sukgen EA, Koçluk Y. Results of intravitreal ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity in infants. *Cutan Ocul Toxicol* 2017;36(4):356-361.
39. Feng J, Qian J, Jiang Y, Zhao M, Liang J, Yin H, et al. Efficacy of primary intravitreal ranibizumab for retinopathy of prematurity in China. *Ophthalmology* 2017;124(3):408-409.
40. Sukgen EA, Koçluk Y. Treatment for stage 4A retinopathy of prematurity: laser and/or ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(2):263-269.
41. Gunay M, Sukgen EA, Çelik G, Koçluk Y. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and laser photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity in Turkey. *Curr Eye Res* 2017;42(3):462-469.
42. Chan JJ, Lam CP, Kwok MK, Wong RL, Lee GK, Lau WW, et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. *Sci Rep* 2016;6:27082.
43. Alyamaç Sukgen E, Çömez A, Koçluk Y, Cevher S. The process of retinal vascularization after anti-VEGF treatment in retinopathy of prematurity: a comparison study between ranibizumab and bevacizumab. *Ophthalmologica* 2016;236(3):139-147.
44. Sukgen EA, Koçluk Y. The vascularization process after intravitreal ranibizumab injections for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arq Bras Ophthalmol* 2017;80(1):30-34.
45. Day S, Rainey AM, Harper CA 3rd. Incomplete retinal vascularization after ranibizumab treatment of retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48(1):75-78.
46. Li X, Xu G, Wang Y, Xu X, Liu X, Tang S, et al; AURORA Study Group. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-7.
47. 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(1):15-20.

48. Tokunaga CC, Mitton KP, Dailey W, Massoll C, Roumayah K, Guzman E, et al. Effects of anti-VEGF treatment on the recovery of the developing retina following oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1884-92.
49. 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 Feb 8;0.[Epub ahead of print]
50. Jin E, Yin H, Li X, Zhao M. Short-term outcomes after intravitreal injections of conbercept versus ranibizumab for the treatment of retinopathy of prematurity. *Retina* 2017 Jul 7.[Epub ahead of print]
51. Filippi L, Cavallaro G, Berti E, Padriani L, Araimo G, Regiroli G, et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol 0.2% eye drops in newborns with a precocious stage of retinopathy of prematurity (DROP-ROP-0.2%): a multicenter, open-label, single arm, phase II trial. *BMC Pediatr* 2017;17(1):165.
52. Ji Y, Li K, Xiao X, Zheng S, Xu T, Chen S. Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells. *J Pediatr Surg* 2012;47(12):2216-23.
53. Ristori C, Filippi L, Dal Monte M, Martini D, Cammalleri M, Fortunato P, et al. Role of adrenergic system in a Mouse model of oxygen-induced retinopathy: antiangiogenic effects of beta adrenoreceptor blockade. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):155-70.
54. Dal Monte M, Casini G, la Marca G, Isaachi B, Filippi L, Bagnoli P. Eye drop propranolol administration promotes the recovery of oxygen-induced retinopathy in mice. *Exp Eye Res* 2013;111:27-35.
55. Padriani L, Isaachi B, Bilia AR, Pini A, Lanzi C, Masini E, et al. Pharmacokinetics and local safety profile of propranolol eye drops in rabbits. *Pediatr Res* 2014;76(4):378-85.
56. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, Dal Monte M, Fiorini P, Berti E, et al. Propranolol 0.1% eye micro-drops in newborns with retinopathy of prematurity: a pilot clinical trial. *Pediatr Res* 2017;81(2):307-14.
57. Dubey RK, Jackson EK. Potential vascular actions of 2-methoxyestradiol. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(8):374-9.
58. Said AM, Zaki RG, Salah Eldin RA, Nasr M, Azab SS, Elzankalony YA. Efficacy of intravitreal injection of 2-methoxyestradiol in regression of neovascularization of a retinopathy of prematurity rat model. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):38.
59. Lenhartova N, Matasova K, Lasabova Z, Javorka K, Calkovska A. Impact of early aggressive nutrition on retinal development in premature infants. *Physiol Res* 2017;22:66:S215-S226.
60. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124(12):1711-1718.
61. Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2008;115(6):1065-1070.
62. Dorum BA, Yılmaz CC, Köksal N, Özkan H, Yıldız M, Özmen AT. The role of serial measurements of serum insulin-like growth factor 1 levels in the development of retinopathy of prematurity. *Türk Pediatri Arş* 2017;52(1):10-14.
63. Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Domellöf M, Friberg LE, Borg J, et al. Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-1 and IGF-binding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety. *Pediatr Res* 2013;73(1):68-74.
64. Chowder I, Banin E, Hemo Y, Porat R, Falk H, Keshet E, et al. Gene transfer by viral vectors into blood vessels in a rat model of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2001;85(8):991.
65. Shah N, Jadav P, Jean-Baptiste D, Weedon J, Cohen LM, Kim MR. The effect of recombinant human erythropoietin on the development of retinopathy of prematurity. *Am J Perinatol* 2010;27(1):67-71.
66. Suk KK, Dunbar JA, Liu A, Daher NS, Leng CK, Leng JK, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS* 2008;12(3):233-8.
67. Chou HH, Chung MY, Zhou XG, Lin HC. Early erythropoietin administration does not increase the risk of retinopathy in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2017;58(1):48-56.
68. Yang X, Ze B, Dai Y, Zhu L, Chen C. The alteration and significance of erythropoietin serum levels in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Am J Perinatol* 2017;34(10):1020-1025.



Op. Dr. Aslıhan UZUN

Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2008 yılında mezun oldu. Şubat 2009'da Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladı. Mayıs 2013'te devlet hizmet yükümlülüğü kapsamında Sağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne atandı. Halen aynı hastanede uzman doktor olarak görevine devam etmektedir.