

DERLEME REVIEW

Atipik Prematüre Retinopatisi

Atypical Form of Retinopathy of Prematurity

Levent TÖK *, Lutfi SEYREK **, Özlem TÖK *

* Doçent Doktor, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta

** Uzman Doktor, Konya Cihanbeyli Devlet Hastanesi, Konya

Geliş Tarihi/Received: 27.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Levent TÖK / Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, S.D.Ü.

Araştırma ve Uygulama Hastanesi, 32260 Çünür / Isparta Tel./Phone: +90 246 211 2000 E-posta/E-mail: dr.leventtok@yahoo.com.tr

ORCID No: 0000-0003-0819-915X

ÖZ

Atipik prematüre retinopatileri; normal doğum haftası ve kiloya rağmen görülebilen, atipik yerleşim gösterebilen (Zon 3), hızlı progresyon gösteren, evreden bağımsız ilerleyebilen ve tedaviyle kontrol altına alınamayabilen, agresif posterior ROP'u (APROP) da içeren önemli bir gruptur. APROP dikkatli muayene ve kritik karar vermeyi gerektiren, tedavi edilmediği takdirde hızlı ilerleyip retina dekolmanı ve körlükle sonuçlanabilen bir hastalıktır. APROP tanınması ve tedavi yaklaşımı açısından dikkat ve tecrübe gerektirir. Tedavisinde ise anti- VEGF'lerin tek başlarına ya da argon lazer fotokoagülasyonla kombine uygulamaları ile ön plana çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF, atipik ROP, prematüre retinopatisi.

ABSTRACT

Atypical forms of Retinopathy of Prematurity; including an aggressive posterior retinopathy of prematurity (APROP), that can be seen despite normal birth week and weight, exhibits atypical localization (Zone 3), rapidly progression, independent progression without stage and cannot be controlled by treatment. APROP is a disease that requires careful examination and making critical decision, which can progress rapidly if not treated and result in retinal detachment and blindness. APROP requires attention and experience in terms of recognition and treatment approach. So, anti-VEGF's are in the foreground in their treatment either alone or combined with argon laser photocoagulation.

Keywords: Anti- VEGF, atypical ROP, retinopathy of prematurity.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (ROP); prematür yenidoğanları etkileyen, retina dekolmanı ve körlükle sonuçlanabilen vazo proliferatif bir hastalıktır. Prematürite nedeniyle intrauterin dönemde vaskülarizasyonu tamamlanmamış, avasküler hipoksik kalan retinadan salınan bir takım mediatörlerin etkisiyle; vasküler şantlar, neovaskülarizasyon gelişir ve tedavi edilmediği takdirde traksiyonel retina dekolmanı ile sonuçlanabilir.^[1]

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre ülkeden ülkeye göre değişmekle birlikte ROP; orta gelir düzeyine sahip ülkelerde halen çocukluk çağı körlüklerinin en önemli sebeplerinden biridir.^[2] Mevcut veriler dünya genelinde yaklaşık 50.000 çocuğun ROP nedeniyle kör olduğunu göstermektedir.^[3] Buna ek olarak görme engelli ya da tek taraflı görme kaybı olan çocuklar da hesaba katılırsa sayı çok daha yüksek olacaktır.^[3]

International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) grubu en son 2005 yılında toplanarak ROP'u; yerleşim alanı, tutulum miktarı, vasküler proliferasyon evresi ve artı hastalığın varlığına göre 5 evrede tanımlamıştır. Atipik ROP'un en sık karşılaştığımız formu olan agresif posterior ROP (APROP) ise ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır.^[4]

ATİPİK PREMATÜRE RETİNOPATİSİ

Atipik ROP olarak ifade edilen grupta; doğum haftası ve kilosu büyük olmasına rağmen ROP gelişen hastalar, diyabetik anne bebeklerinde beklenmedik şekilde ROP gelişen hastalar, atipik yerleşim gösteren (Zon 3) ROP'lar, hızlı progresyon gösteren, evreden bağımsız ilerleyen ve tedaviyle kontrol altına alınamayan ROP'lar ve APROP sayılabilir.^[5]

ROP normal zamanında ve doğum ağırlığında doğan bebeklerde atipiktir. Gelişmiş ülkelerde ROP genellikle 1250 gr'ın altında doğan bebeklerde nadiren de 1250-1500 gr ve üzerinde doğan bebeklerde görülür. 1500 gr ve üzeri doğan bebeklerde ROP atipiktir. Özellikle diyabetik anne bebeklerinin doğum haftasına göre kilosu fazla olacağı için dikkatli olunmalıdır. Bu bebeklerde doğum ağırlığından ziyade, doğum haftası ön planda bulundurularak takip edilmelidir.^[5]

Klinik önemli ROP'un yerleşimi Zon 1 ve Zon 2 ile sınırlıdır. Bu nedenle Zon 3 yerleşimli ROP atipiktir. Literatürde, Zon 3 ile sınırlı olan ROP'ta tedavi endikasyonunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat bu anatomik ve görsel açıdan hasar yaratmadığı ve tedavi gerektirmediği anlamına gelmez ve istenmeyen sonuçlara neden olabilir.^[5]

ROP'da anahtar özellik; vaskülarizasyonda duraksama, periferik

retinal avaskülarite, neovaskülarizasyon, traksiyonel retina dekolmanı ve retrolental fibroplazidir. ROP'ta bu durumlar prematüre bebeklerde görülür. Ancak bu durumlar zamanında doğmuş bebeklerde görülürse aşağıda bahsedeceğimiz hastalıklarla karışabilmektedir.^[5]

FAMİLYAL EKSUDATİF VİTREORETİNOPATİ (FEVR)

Genetik olarak periferik retina damar gelişiminde duraksama sonucu, periferde retinanın avasküler olması ile karakterizedir. FEVR kalıtsal bir hastalıktır ve en sık otozomal dominant olarak aktarılır. Vaskülarizasyonun olmaması; neovaskülarizasyon, fibrovasküler proliferasyon, traksiyonel retina dekolmanı, lökokeri, glokom ve fitizis bulbi gibi ciddi sonuçlara neden olur. FEVR yaşam boyu devam eden genellikle gençlerde görülen bir klinik tablodur. ROP ile karışabilen hastalıkların başında gelir. FEVR'de aile hikayesinin pozitif olması önemlidir, bu sebeple ebeveynlerin muayenesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.^[6]

PERSİSTAN FETAL VASKÜLOPATİ (PFV)

Embriyolojik olarak normal göz yapılarının regresyonunda duraklama ile kendini gösteren pleomorfik bir gelişimsel anomali-dir. Klasik özellikleri olan mikroftalmi ve retrolental fibröz doku patognomik değildir. Şiddetli ROP özellikle fetal avasküler yapılar varsa ve tek taraflıysa kolaylıkla PFV ile karışabilir. Periferik avasküler retina, prematür doğum ve bilateral olması ayırıcı tanıda ROP'u düşündürür.^[7]

NORRIE HASTALIĞI

Retinada anormal damarlanma sonrası konjenital retina dekolmanı ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Etkilenen bireyler görme problemi ile doğarsa da fibrovasküler proliferasyon sonrası lökokeri ile karşımıza çıkar. Norrie hastalığı X'e bağlı geçiş gösteren, zamanında doğmuş normal doğum ağırlıklı bebeklerde görülür ve mental retardasyon, işitme kaybı, gelişme geriliği gibi ek sistemik bulguları mevcuttur.^[8]

İNKONTİNENTİA PİGMENTİ

X'e bağlı dominant geçiş gösteren ektodermden orijin alan yapıları ve retinal vasküler yapıları etkileyen bir patolojidir. ROP'daki gibi periferik vasküler anomaliler görülse de ek olarak deri, diş, saç ve santral sinir sistemi bulguları vardır.^[9]

Atipik Coats hastalığı, Eales hastalığı ve retinoskizis vakaları ROP ayırıcı tanısına girebilir fakat prematürite öyküsünün olmaması ile ROP tanısından uzaklaşılır.^[2]

Yine lökokeri ve retina dekolmanı yapan retinoblastom ve konjenital kataraktlar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. ROP bilateral olması ile retinoblastomdan ayırt edilebilir.^[2]

AGRESİF POSTERİÖR PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (APROP)

Rush hastalığı ya da tip 2 ROP olarak da bilinen yeni adıyla APROP; nadir görülen, hızlı ilerleyen şiddetli bir atipik ROP formudur.^[4] APROP'un posterior yerleşim göstermesi (zon 1 veya posterior zon 2), artı hastalığının belirginliği, ridge'in olmaması,

hızlı progresyon göstermesi (evre 1 den evre 5'e) gibi karakteristik özellikleri mevcuttur.^[3,10-14] Yine gelişimin erken döneminde, posterior kutupta dört kadranın hepsinde periferik retinopatiyle orantısız bir genişleme ve kıvrımlanma, vasküler-avasküler retina arasında düz neovaskülarizasyonlar, shuntlar ve kanamalar da APROP'un karakteristik özellikleri arasında sayılabilir.^[2,4] Erken teşhis edilip tedavi edilmediği takdirde, hızlı bir şekilde ilerleyip retina dekolmanı ve körlükle sonuçlanabilir.^[14-15]

APROP genellikle gestasyonel yaşı 28 haftadan daha küçük ve doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan prematürlerde gözlenmektedir.^[16] Ancak Hindistan'da yapılan bir çalışmada APROP gelişen hastaların %15,91'inin doğum ağırlığının 1500 gramın üstünde ve gestasyonel yaşının 30 haftanın üzerinde olduğunu bildirmişlerdir.^[17] Yine Nicoara ve ark.^[18] yaptığı bir çalışmada APROP gelişen hastaların %30,43'ünün gestasyonel yaşınının 30 haftadan büyük olduğunu ve %8,7'sininde doğum ağırlığının 1500 gramın üzerinde olduğunu bildirmişlerdir.

APROP Patofizyolojisi

ROP'un fizyopatolojisinde temel iki aşama bulunmaktadır. Birinci aşamada; prematür doğum ile vaskülarizasyonu tamamlanmamış retina, göreceli hiperoksik ortama maruz kalınca vasküler endotelial growth faktör (VEGF) salınımı azalır ve VEGF bağımlı vasküler büyüme durur. Vasküler endotel hücrelerinin apoptozi-si ile birlikte retinal damarlarda obliterasyon ve yaygın kapiller regresyon sonucu retinal iskemi gelişir. İkinci aşamada ise retinal iskemiye bağlı hipoksiye ve gelişen damarların yüksek metabolik ihtiyacına bağlı olarak VEGF salınımı artar ve vitreusa doğru uzanan neovaskülarizasyonla sonlanır.^[19]

APROP patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da; yapılan çalışmalarda daha çok düşük doğum ağırlığı, gestasyonel yaşın küçük olması, hiperoksik tedavi gibi faktörlerin etkisi araştırılmıştır.^[20-21] Fakat patogeneizde VEGF'in kilit bir role sahip olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir.^[22-24] Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda retinal anjiyogenezin sağlıklı olarak tamamlanabilmesi için VEGF'in yanında Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1)'in seviyesinin kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir.^[20-21] Ayrıca VEGF, Transforming Growth Factor β -1 (TGF β -1) ve Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)'nın genetik polimorfizmi bulunan prematüre bebeklerde APROP gelişme sıklığının daha fazla olduğu öne sürülmüştür.^[25]

APROP Tanı

APROP tanısında, periferik retinopatinin yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkisiz belirgin posterior damar anormallliği vardır. Primer özelliği, artı hastalığının belirgin olmasıdır. APROP hemen her zaman çepeçevredir. APROP'da arteriyol ve venleri ayırt etmek güç olabilir, vasküler-avasküler retina sınırında düz neovaskülarizasyonlar ve hemorajiler gelişebilir. Dikkatsiz ve deneyimsiz hekim posterior vasküler değişikliğin önemini anlayabilir ve tanıda geç kalınabilir.^[5]

APROP Tedavi

Lazer fotokoagülasyon (LFK), eşik hastalıkta ve eşik öncesi tip 1 hastalıkta halen altın standart tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır; fakat zon 1 ve posterior zon 2 yerleşimli şiddetli ROP'lar-da görsel ve anatomik sonuçları çok olumlu görünmemektedir.^[26-31] Yirmi hastanın 40 gözünün incelendiği bir çalışmada; zon 1 ROP'ta LFK'nın prognoza olumlu katkısının olduğunu fakat görsel ve anatomik başarı oranının beklentiyi karşılayamadığını bildirmişlerdir.^[32] VEGF'in patogeneizdeki öneminin anlaşılmasıyla güncel tedavilerde anti-VEGF tedaviler son yıllarda sık olarak kullanılmaktadır. APROP'da da anti-VEGF tedaviler sıklıkla kullanılmaktadır.

Literatürde 2012 yılından beri ROP tedavisinde anti-VEGF tedavilerin etkinliklerini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.^[33] APROP'da avasküler retina alanının geniş olduğunu, buna bağlı olarak geniş bir iskemik alan ve bu iskemik alanlardan yoğun VEGF salındığını, LFK tedavisinin avasküler retinadan sadece yeni salınacak VEGF'i önlediğini fakat anti-VEGF tedavilerin hem vitreusta mevcut olan VEGF'i hem de iskemik alanlardan yeni VEGF salınımını önlediğini düşünecek olursak; tedavide anti-VEGF ajanların APROP'da tek başına ya da lazer fotokoagülasyon tedavisiyle kombine olarak kullanılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Nicoara ve ark.^[34] APROP'u olan tedavide konvansiyonel lazer tedavisi ve intravitreal bevacizumab (IVB) tedavisinin etkinliğinin karşılaştırdığı çalışmada; 12 göze LFK ve 34 göze IVB uygulamışlar ve rekürrens LFK grubunda %25, IVB grubunda ise %14,71 olduğunu bildirmişlerdir. APROP'da IVB tedavisinin daha etkin olduğunu bildirmişlerdir.

Günay ve ark.^[35] yaptığı diğer bir çalışmada APROP tedavisinde IVB ve LFK uyguladıkları çocukların 2 yıl takipleri sonucunda; LFK yapılan grupta IVB grubuna göre miyopinin anlamlı derecede yüksek saptandığını bildirmişlerdir. Yine anizometri ve şaşılık olan çocuk sayısının LFK grubunda belirgin yüksek saptandığını bildirmişlerdir.

The Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP) çalışma grubunun zon 1 ve posterior zon 2'de evre 3 ROP'u olan ya da APROP'u olan yaklaşık 300 gözün değerlendirildiği geniş çaplı diğer bir çalışmada, tedavide IVB ve LFK uygulanan bebeklerin 2,5 yıllık takip sonrası refraktif sonuçları değerlendirilmiştir. Anti-VEGF tedavi alan grupta miyopinin anlamlı derecede düşük bulunduğunu bildirmişlerdir.^[36]

Anti-VEGF ajanların kullanımı ile ilgili en sık karşılaşılan sorunları; hangi anti-VEGF ajanı (bevacizumab-ranibizumab) hangi dozda kullanacağımız, tedaviyi ne zaman planlayacağımız, normal retinal vaskülarizasyonu nasıl etkileyeceği ve sistemik yan etkilerinin neler olacağı şeklinde sıralayabiliriz.

Literatürde farklı dozlarda uygulanan bevacizumab ve ranibizumab tedavisinin ROP regresyonunda etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur ancak sistemik yan etkileri hakkında yeteri kadar veri bulunmamaktadır.^[37] Ranibizumabın, bevacizumaba göre molekül ağırlığı daha düşüktür ve daha kısa yarı ömrü vardır.^[37] Bakri ve ark.^[38-39] hayvanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada intravitreal enjeksiyon sonrası; enjeksiyon yapılmamış diğer gözde ve serumda bir miktar bevacizumab saptamışlar fakat ranibizumab saptamamışlardır. Organogenez devam eden bir preterm bebekte bu durum daha da önem kazanmaktadır.

Ranibizumabın dozu ile ilgili yazarlar arasında ortak bir görüş bulunmamaktadır. Baumall ve ark.^[39] tip 1 ROP tespit edilen 4 hastanın 8 gözüne 0,2 mg intravitreal ranibizumab (IVR) uygulamışlar ve tüm hastalarda rekürrens gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Yine Zhou ve ark.^[40] 0,25 mg IVR yaptığı 11 bebeğin 10'unda, Wong ve ark.^[41] 0,25 mg IVR yaptığı 6 gözün 5'inde rekürrens gördüklerini bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra Menke ve ark.^[42] 0,3 mg IVR yaptığı 6 gözde rekürrens görülmeden vaskülarizasyonun tamamlandığını bildirmişlerdir. Yine Chen ve ark.^[43] ve Castellanos ve ark.^[44] 0,25 mg IVR uyguladıkları tüm hastalarda rekürrens olmaksızın vaskülarizasyonun tamamlandığını bildirmişlerdir.

Kullanılan anti-VEGF'in dozu intravitreal tedavide en önemli faktördür. Mevcut çalışmalarda kullanılan dozlar vaskülarizasyon sürecini olumsuz etkiler. Optimum doz, vitreustaki VEGF miktarını baskılayacak, ancak bunu yaparken fizyolojik retinal vaskülarizasyonu sürdürmeye yetecek miktarda olmalıdır. Aksi takdirde retinal vaskülarizasyon haftalar boyunca durmaktadır.

Kliniğimizin bu konudaki deneyimleri ve basım aşamasındaki klinik araştırma sonuçlarımıza göre yukarıda belirtilen dozların altında 0,1 mg uygulama ile fizyolojik vaskülarizasyonu simüle eden bir uygulama yapılabilmektedir. Bu uygulamanın dezavantajı hastanın çok yakın takip edilerek uygulama sıklığının ve dozun hassas titre edilmesi gerekliliğidir. APROP'ta anti-VEGF tedavi tek başına süreci sonlandırabileceği gibi lazer fotokoagülasyon ile kombinasyon da artık vazgeçilmez bir tedavi modalitesidir.

Sükgen ve ark.^[33] APROP'u olan 13 bebeğin 26 gözüne 0,25 mg IVR uygulamışlar ve 7 hastada reaktivasyon olduğunu bildirmişlerdir. Fakat reaktivasyonun tedaviden ortalama 7,8 hafta sonra görüldüğünü, hastalığın daha perifer retinada saptandığını ve daha az avasküler alana lazer yaptıklarını bildirmişlerdir. Yine reaktivasyonun tedaviden önceki avasküler retinadan salınan anti-VEGF düzeyi ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir.

Intravitreal anti-VEGF kullanımı sonrasında önemli bir nokta normal retinal vaskülarizasyonun ne zaman ve nasıl sonlanacağıdır. Sükgen ve ark.^[33] APROP'u olan IVR uyguladıkları hastaların iki tanesinde takip ettikleri süre içinde retinal vaskülarizasyonun tamamlanmadığını bildirmişlerdir. Sjakon ve ark.^[45] yaptığı APROP'u olan 10 hastanın 20 gözüne intravitreal bevacizumab uyguladıkları diğer bir çalışmada tüm hastalarda regresyonun görüldüğünü, avasküler retinal alanın azaldığını fakat 11 gözde retinal vaskülarizasyonun tamamlanmadığını bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra Ahn ve ark.^[46] yaptığı APROP'u olan 6 hastanın 12 gözüne lazer tedavisi uygulandığı diğer bir çalışmada 7 gözde kapiller free zon bölgelerinin oluştuğu ve bu bölgelerin geç dönemde vaskülarize olduğunu, 4 hastanın gözünde retina dekolmanı geliştiğini ve 1 hastada da retinal foldların oluştuğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak atipik prematüre retinopatileri ve en sık görülen haliyle APROP dikkatli muayene ve kritik karar vermeyi gerektiren, tedavi edilmediği takdirde hızlı ilerleyip retina dekolmanı ve körlükle sonuçlanabilen bir hastalıktır. Öncelikle APROP tanınması ve tedavi yaklaşımı açısından dikkat ve tecrübe gerektirir. Tedavisinde ise anti-VEGF'ler ön plandadır. Klinik tecrübelerimiz ve hastalığın patogenezi göz önünde bulunduracak olursak; APROP tedavisinde anti-VEGF'lerin tek başına ya da lazer fotokoagülasyon tedavisiyle kombine uygulamaları ile daha iyi görsel ve anatomik sonuçlar elde edileceği kesindir. Ancak bu uygulamalarda kullanılan doz, uygulama sıklığı ve daha yakın takip başarılı sonuçlarda en önemli belirleyicilerdir.

KAYNAKLAR

1. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of Vision 2020: the right to sight. Bull World Health Organ 2001;79(3):227-32.
2. Cebeci Z, Kır N. Prematüre Retinopatisinde Evreleme ve Klinik Seyir. Retina-Vitreus 2012;Özel Sayı:95-101.
3. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al, on behalf of the International NO-ROP Group. Characteristic of babies with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programmes. Pediatr Electron Pages. 2005;115(5):518-525.
4. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005;123(7):991-9.
5. Azad R, Trese MT. Retinopathy of prematurity. Ed:Levent Tök. 2013;5:57-58.
6. Benson WE. Familial exudative vitreoretinopathy. Trans Am Ophthalmol Soc. 1995;473-521
7. Pollard ZF. Persistent hyperplastic primary vitreous: diagnosis, treatment and results. Trans Am Ophthalmol Soc. 1997;95:487-549.
8. Sims K. NDP-related retinopathies. GeneReviews. <http://www.geneclinics.org/profiles/norrie>. Updated August 8,2006. Accessed January 28, 2007.
9. Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: case report and re-

view. *Am J Med Genet.* 1998;77(3):201-218.

10.Drenser KA, Trese MT, Capone A Jr. Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina* 2010;30(4 Suppl):S37-40.

11.Vinekar A, Trese MT, Capone A Jr; Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity (PHOTO-ROP) Cooperative Group. Evolution of retinal detachment in posterior retinopathy of prematurity: impact on treatment approach. *Am J Ophthalmol* 2008;145(3):548-55.

12.Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, et al. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009;116(7):1377-82.

13.Khwarg SI, Yu HG, Yu YS. The outcome of cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP) according to ROP location. *Korean J Ophthalmol* 1996;10(2):92-6.

14.Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina.* 2006;26 (7 suppl):S11-S15.

15.Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, et al. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology.* 2009;116(7):1377-1382.

16.Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond).* 2009 Jan;23(1):25-30.

17.Sanghi G, Dogra MR, Das P, Vinekar A, Gupta A, Dutta S. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in Asian Indian babies: spectrum of disease and outcome after laser treatment. *Retina.* 2009 Oct;29(9):1335-9.

18.Nicoară SD, Ștefănuț 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 Apr 10;22:1192-209.

19.Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am.* 2003 Feb;50(1):77-87.

20.Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007;10:133-40.

21.Romagnoli C. Risk factors and growth factors in ROP. *Early Hum Dev* 2009;85(10 Suppl):S79-82.

22. 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(10):5804-5808.

23.Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(suppl A):S140-S144.

24. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(437):26-28.

25.Cooke RW, Drury JA, Mountfort R, Clark D. Genetic polymorphisms and retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1712-1715.

26.Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina.* 2006;26 (7 suppl):S11-S15.

27.Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(1):46-59.

28.O'Keefe M, Lanigan B, Long VW. Outcome of zone 1 retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81(6):614-616.

29.Katz X, Kychenthal A, Dorta P. Zone I retinopathy of prematurity. *J AA-POS.* 2000;4(6):373-376.

30.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.

31.Drenser KA, Trese MT, Capone A Jr. Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina.* 2010;30(4 suppl):S37-S40.

32.Levent Tök, Berrak Urgancıoğlu, Şengül Özdek, Gökhan Gürelik, Berati Hasanreisioğlu. Zon 1 Prematür Retinopatisinde Tedavi Sonuçları ve Prognoz. *MN Oftalmoloji.* Haziran 2008;Cilt 15,Sayı 2(101).

33.Emine Alyamaç Sukgen, Yusuf Koçluk. The vascularization process after intravitreal ranibizumab injections for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol.* 2017 Jan-Feb;80(1):30-34

34.Nicoară SD, Ștefănuț 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 Apr 10;22:1192-209.

35.Gunay M, Celik G, Gunay BO, Aktas A, Karatekin G, Ovali F. Evaluation of 2-year outcomes following intravitreal bevacizumab (IVB) for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol.* 2015 Sep-Oct;78(5):300-4.

36.Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, Tawansy KA, Mintz-Hittner HA; BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Nov;132(11):1327-33.

37.Arámulo O, Dib G, Iturralde J, Duran F, Brito M, Fortes Filho JB. Intravitreal ranibizumab as a primary or a combined treatment for severe retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol.* 2015 Oct 29;9:2027-32.

38.Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology.* 2007; 114(5):855-859.

39.Baumal CR, Goldberg RA, Fein JG. Primary intravitreal ranibizumab for high-risk retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46(4):432-8

40.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.

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

42.Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol.* 2015;15(1):1

43.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

44.Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2013 Jul;97(7):816-9.

45.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 Apr;98(4):507-12.

46.Ahn SJ1, Kim JH, Kim SJ, Yu YS. Capillary-free vascularized retina in patients with aggressive posterior retinopathy of prematurity and late retinal capillary formation. *Korean J Ophthalmol.* 2013 Apr;27(2):109-15.



Doç. Dr. Levent TÖK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunu

Ankara Eğitim Hastanesi Uzmanlık eğitimi

2000 senesinden itibaren Göz hastalıkları uzmanı

Ankara Dr. Z. T. Burak Hastanesi göz kliniği kuruluşu ve geliştirilmesi

2010 senesinden itibaren Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniği Öğretim Üyesi ve halen Anabilimdalı Başkanı

İlgi alanları; Ön Segment Cerrahisi, Tıbbi retina, Prematüre Retinopatisi