

DERLEME

REVIEW

Pediatric Vitreoretinal Patolojilerde İntravitreal Enjeksiyon ve Profilaktik Lazer Tedavisi**Intravitreal Injection and Prophylactic Laser Treatment in Pediatric Vitreoretinal Pathologies**¹Mustafa Salih KARATEPE / ORCID No: 0000-0002-9880-3201¹Dr. Öğr. Üyesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 03/06/2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10/08/2024 **DOI:** 10.37783/CRJ-0461**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi 58140 Sivas**Tel./Phone:** +905530867975 **E-posta/E-mail:** drdmsk@gmail.com**ÖZ**

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), gözün patolojik neovaskülarizasyonunun ve damar geçirgenliğinin önemli bir aracıdır. VEGF'i hedef alan intravitreal tedavilerin artan kullanımı, pediatrik vitreoretinal hastalıkların tedavisinde çığır açmıştır. Prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Amaç avasküler periferik retinanın ablasyonudur ancak geleneksel lazer tedavisi ile periferik retinanın ablasyonu yıkıcıdır ve komplikasyonlara neden olabilir. Coats hastalığında, retinal telenjektaziler erken dönemde lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilmekle birlikte iskemi ile oküler sıvıda yüksek VEGF seviyeleri telenjektatik kan damarlarının artan geçirgenliğine katkıda bulunarak lipoprotein sızıntısına ve ardından eksüdatif retina dekolmanına yol açabilir. Bu nedenle, Coats hastalığının tedavisinde adjuvan tedavi olarak anti-VEGF önerilmiştir. Bu derlemede Prematüre Retinopatisi ve Coats Hastalığı'nda intravitreal enjeksiyon ve profilaktik lazer tedavisi uygulamalarına değinilmiştir.

Anahtar kelimeler: Prematüre retinopatisi, Coats Hastalığı, lazer fotokoagülasyon, anti-VEGF**Abstract**

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an important mediator of pathological neovascularization and vascular permeability of the eye. The increasing use of intravitreal therapies targeting VEGF has revolutionized the treatment of pediatric vitreoretinal diseases. Laser photocoagulation is the standard treatment method for retinopathy of prematurity. The aim is to ablate the avascular peripheral retina, but ablation of the peripheral retina with traditional laser therapy is destructive and can cause complications. In Coats disease, retinal telangiectasias are treated early with laser photocoagulation, but with ischemia, high levels of VEGF in the ocular fluid may contribute to increased permeability of telangiectatic blood vessels, leading to lipoprotein leakage and subsequent exudative retinal detachment. Therefore, anti-VEGF has been recommended as adjuvant therapy in the treatment of Coats disease. In this review, intravitreal injection and prophylactic laser treatment applications in Retinopathy of Prematurity and Coats Disease are mentioned.

Keywords: Retinopathy of prematurity, Coats Disease, laser photocoagulation, anti-VEGF

Giriş

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fetal yaşamdaki anjiyogenezde anahtar rol oynar ve aynı zamanda gözün patolojik neovaskülarizasyonunun ve damar geçirgenliğinin önemli bir aracısıdır. Prematüre retinopatisinde (ROP), VEGF'in patogenezdaki rolü iyi bilinmektedir.¹⁻³ Avasküler retina, anormal damarlanmaya neden olan bu anjiyogenik faktörleri üretir. ROP'ta lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Amaç avasküler periferik retinanın ablasyonudur ancak geleneksel lazer tedavisi ile periferik retinanın ablasyonu yıkıcıdır ve komplikasyonlara neden olabilir. VEGF'i hedef alan intravitreal tedavilerin artan kullanımı, pediatrik vitreoretinal hastalıkların tedavisinde çığır açmıştır. ROP'un vazoproliferatif fazında anti-VEGF tedavisinin kullanımı, özellikle ciddi posterior hastalık vakalarında umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu, VEGF'i anormal neovaskülarizasyona ve vasküler aktiviteye sahip olduğu bilinen pediatrik retina hastalıklarının tedavisinde belirlenmiş bir hedef haline getirmiştir. Bununla birlikte, çocuklarda anti-VEGF tedavisinden sonra geç sistemik ve nörogelişimsel etkilerle ilgili endişeler halen devam etmektedir çünkü anti-VEGF'in intravitreal enjeksiyonu, anti-VEGF ajanının sistemik dolaşımına ve sonuçta sistemik VEGF'in baskılanmasına neden olabilir. VEGF'in nörogelişim sırasında hayati bir destekleyici faktör olması nedeniyle, sistemik VEGF'in kısa süreli baskılanmasının uzun vadeli nörogelişimsel sonuçları etkileyip etkilemediği şu an için bilinmemektedir.¹⁻³

Prematüre Retinopatisi

ROP, dünya çapında, önlenabilir çocukluk çağı körlüğünün önde gelen nedenlerinden biri olan retinanın vazoproliferatif bir bozukluğudur.^{4,5} Normal gelişen retinada, retina dokusunun artan oksijen talebine yanıt olarak VEGF salgınır, bu da optik sinirden çevreye doğru kan damarlarının gelişmesine yol açar. Anjiyogenezde bozulmanın izlendiği ROP'un patogenezinde, VEGF ekspresyonu ve seviyelerinin belirgin şekilde farklılık gösterdiği, vazo-obliteratif (Faz 1) ve vazoproliferatif (Faz 2) faz olmak üzere ardışık iki aşama yer alır.^{6,7} Vazoobliteratif faz, 22 ila 30 haftalık postmenstrüel yaştan itibaren ortaya çıkar ve kan oksijen saturasyonunun intrauterin döneme göre yükselmesi sonucunda ortaya çıkan göreceli hiperoksiyi ve azalmış VEGF seviyelerini içerir. Sonuçta Faz 1'de normal retinal vaskülarizasyon duraklar.

Vazoproliferatif faz, 31 ila 44 haftalık postmenstrüel yaşta izlenir. Vasküler büyümenin yeniden aktive olduğu bu dönemde ROP gelişme riski yüksektir. Gelişmeye devam eden nöral retinanın artan metabolik ihtiyaçları retinal hipoksiye ve dolayısıyla çeşitli anjiyogenik faktörlerin artan seviyelerine neden olur. Hafif ROP vakalarında bu ikinci faz, fizyolojik damar büyümesinin yeniden başlatılması ve bunun sonucunda retinanın geri kalan avasküler kısımlarının kademeli olarak vaskülarizasyonu ile karakterize edilir. Ancak daha şiddetli ROP vakalarında hastalığın bu evresi, VEGF'de hızlı bir artış ile neovaskülarizasyona ve bunu takip eden traksiyonel retina dekolmanına neden olabilir.⁸ Bu bulgular, vazoproliferatif faz sırasında ROP için bir tedavi stratejisi olarak anti-VEGF'in kullanılması açısından önemli çıkarımlara sahiptir. İntravitreal anti-VEGF ajanlarının kullanımı giderek popülerlik kazanmıştır ve hatta bazı oftalmologlar tarafından agresif ROP (A-ROP) ve zon 1 hastalığının tedavisinde birinci basamak tedavi olarak savunulmaktadır.^{3,9,10}

Prematüre Retinopatisi Tedavisinde Anti-Vegf Ajanlar

Günümüzde ROP patogenezinde VEGF'in rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve neovaskülarizasyonun esas olarak Faz 2'deki periferik avasküler retinadan salınan aşırı miktarda VEGF tarafından yönlendirildiği bulunmuştur.^{11,12} ROP tedavisinde kullanılan anti-VEGF ajanları arasında pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab, aflibercept ve conbercept yer almaktadır. Her bir ajan, farklı yapı ve molekül boyutuna sahip olup, yine birbirinden farklı farmakokinetik etkilere ve yarı ömre sahiptir.¹³⁻¹⁵

Pegaptanib

Pegaptanib (Macugen®, Eyetech Inc, Cedar Knolls, NJ), oküler patolojik neovaskülarizasyondan en fazla sorumlu olan VEGF-A 165 izoformunu spesifik olarak bloke eden tek sarmallı bir oligonükleotittir.¹⁶ 2004 yılında yaşa bağlı makula dejenerasyonunun tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk VEGF inhibitörüdür.^{17,18} Bununla birlikte, bu ilaç artık çoğu ülkede nadiren kullanılmaktadır çünkü diğer anti-VEGF bileşiklerinden daha az etkili olduğu kanıtlanmıştır. Artı hastalığın eşlik ettiği zon 1 ve posterior zon 2 evre 3 ROP tedavisinde konvansiyonel diyet lazer fotokoagülasyon ile birlikte kullanımının ROP'un gerilemesinde ve nüksü engellemede faydalı olduğu bildirilmiştir.¹⁵

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®, Genentech, San Francisco, California, USA), tüm insan VEGF-A izoformlarını inhibe eden, tam uzunlukta (Fab ve Fc), VEGF için iki bağlanma bölgesi içeren, 149 kDa molekül ağırlığına sahip, rekombinant, humanize, monoklonal bir antikordur. 2004 yılında metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. 2005'ten itibaren patolojik neovaskülarizasyonla ilişkili çeşitli oftalmolojik durumlar için kullanılmaktadır. İntravitreal kullanım endikasyonu için geniş randomize klinik çalışmaların eksikliğinden dolayı FDA onayı olmadan, tüm dünyada endikasyon dışı (off-label) olarak kullanılmaktadır.¹⁹

Günümüzde bevacizumab şiddetli ROP tedavisinde en sık çalışılan intravitreal anti-VEGF ajandır ve şu ana kadar özellikle posterior hastalığın ciddi formlarında umut verici sonuçlar elde edilmiştir.²⁰⁻²² Birincil sonucun, 54 haftalık postmenstrüel yaştan önce yeniden tedavi gerektiren ROP'un tekrarlama olarak tanımlandığı, prospektif, randomize, çok merkezli BEAT-ROP (The Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışmasında, artı hastalığın eşlik ettiği zon 1 veya posterior zon 2 evre 3 ROP'lu hastaların tedavisinde, bevacizumab monoterapisinin geleneksel lazer tedavisine göre zon 1 hastalıkta anlamlı üstün olduğu, zon 2 hastalıkta ise sonuçların benzer olduğu gösterilmiştir.³

Ülkemizden yapılan bir çalışmada A-ROP tanısı konulan 31 göze 0,625 mg'lık intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında %92 gibi çok iyi sonuç oranları gözlemlenmiş ve geri kalan tüm vakalarda 1 veya 2 tekrarlanan enjeksiyonun hastalığı geriletmediği gözlenmiştir.⁹ Lorenz ve ark.²³ tek doz 0,312 mg/0,025 ml bevacizumab enjeksiyonu sonrası posterior zon 2 deki gözlerin tamamında zon 1'de ise %80'inde akut ROP'un gerilediğini, A-ROP'lu gözlerin yalnızca %25'inde gerileme olduğunu, erken nükslerin 1 hafta içinde gözlerin %11'inde (tamamı A-ROP) geç nükslerin ise 9-12. haftada gözlerin %18'inde gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Harder ve ark.²⁴ düşük doz (0,375 mg/0,03 ml) intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen 29 hastanın 57 gözünün tamamında hastalığın gerilediğini ve yalnızca 1 bebeğe nüks nedeniyle ikinci bir enjeksiyon gerektiğini bildirmişlerdir. Chen ve ark.¹⁰ bevacizumab enjeksiyonu yaptıkları 41 gözden biri hariç tüm gözlerde enjeksiyon sonrası neovaskülarizasyon ve artı hastalıkta gerileme görüldüğünü ve gözlerin hiçbirinde nüks saptanmadığını belirtmişlerdir. Khodabande ve ark.²⁵ 49 gözden oluşan serilerinde düşük doz (0,25 mg/0,01 ml) intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası 90 haftaya kadar hiçbir olguda nüks gözlemediklerini

bildirmişlerdir. Bu çalışmaların aksine BEAT-ROP çalışmasında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası gözlerin %4'ünde nüks geliştiği gösterilmiştir.³ Mintz-Hittner ve ark.²⁶ ise bevacizumab enjeksiyonundan ortalama 16 hafta sonra gözlerin %7,2'sinde nüks geliştiği bildirmiştir.

İntravitreal enjeksiyonu sonrası bevacizumab'ın sistemik dolaşıma geçmesi sonucunda serum VEGF düzeyleri haftalarca düşük kalabilir. Sato ve ark.²⁷ toplam 0,5 mg intravitreal bevacizumab uygulamasından sonra birinci günden itibaren 1 haftaya kadar serum VEGF düzeylerinin anlamlı düzeyde düştüğünü bildirmişlerdir. Hong ve ark.²⁸ 6 hastada intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan sonra 1. haftadan itibaren plazma VEGF düzeyinin önemli ölçüde azaldığını ve bu durumun 7. haftaya kadar devam ettiğini bildirmişlerdir. Wu ve ark.²⁹ bevacizumabın, intravitreal enjeksiyondan 1 gün sonra sistemik dolaşımda bulunduğunu ve serum VEGF düzeylerinin 2 ay boyunca baskılandığını bildirmiştir. Kong ve ark.³⁰ tip 1 ROP'lu bebeklerde 0,625 ve 0,25 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası serum VEGF düzeylerinin 2 ay boyunca baskılandığını bildirmişlerdir. Hartnett ve ark.³¹ çalışmalarında, tip 1 ROP'lu bebeklerin 0,002 mg kadar düşük doz intravitreal bevacizumab ile tedavisinde, enjeksiyon öncesi bildirilen plazma VEGF konsantrasyonlarının, enjeksiyondan 2 hafta sonra bebeklerin %61'inde ve enjeksiyondan 4 hafta sonra bebeklerin %51'inde %50 veya daha fazla bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Perifere doğru damar büyümesi, fundus floresein anjiyografi (FFA) ile iyi bir şekilde belgelenebilen önemli bir özelliktir ve 2 disk çapından daha az periferik avasküler bölgenin varlığının, 11 yaşına kadar sağlıklı bebeklerde normal kabul edilebileceği belirtilmiştir.³² Lazer fotokoagülasyondan farklı olarak periferik retinayı kalıcı hasara uğratmaması sebebiyle ROP tedavisinde intravitreal uygulanan anti-VEGF ajanların retinal vaskülarizasyonun tamamlanmasını engellemediği düşünülmüştür. Ancak monoterapi olarak intravitreal bevacizumab ile tedavi edilen 20 gözde yapılan bir çalışmada, gözlerin %50'sinden fazlasında (20 gözden 11'i), tedaviden sonraki 4 yıla kadar 2 disk çapından daha büyük periferik avasküler alanların mevcut olduğu, bu gözlerin 9'unda ise vasküler-avasküler alan sınırında floresein sızıntısı görüldüğünü gösterilmiştir.²¹ Lorenz ve ark.²³ 0,312 mg/0,025 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan sonra vaskülarizasyonun zon 3'e ulaşmasının (9-187 haftalık takipte gözlerin %87,5'i) yeterli bir yanıt olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, tedaviden önce yalnızca düşük sıklıkta mevcut olan çevresel damarların veya çıplak arteriyovenöz şantların orta vadeli muayenede vakaların %75'inde ve uzun vadeli muayenede

vakaların %100'ünde görüldüğü, bu damarlar tek intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilen tüm gözler dahil olmak üzere tüm gruplarda görüldüğünden, bunların geç nüks riskinde artışla ilişkili görülmediği ve bu şantların devam eden retinal vasküler gelişimin, perifere doğru büyümenin ve yeniden yapılanmanın tipik bir özelliği olabileceği bildirilmiştir.²³ Lepore ve ark.³³ bir gözlerine intravitreal 0,5 mg bevacizumab, diğer gözlerine lazer uyguladıkları hastalara 4 yıl sonra yaptıkları FFA'da 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 lazer uygulanan gözlerin çoğunda bu lezyonlara rastlanmadığını bildirmişlerdir.

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis®, Genentech Inc., San Francisco, California, USA ve Novartis Ophthalmics, Basel, Switzerland) oftalmolojik kullanım için özel olarak tasarlanmış, tüm VEGF-A izoformlarını ve yıkım ürünlerini inhibe eden, 48 kDa molekül ağırlığına sahip, rekombinant, humanize, monoklonal bir antikordur. Retina içine penetrasyonu arttıracak şekilde Fc parçası içermeyip sadece Fab fragmanından oluşur ve VEGF için tek bağlanma bölgesine sahiptir. VEGF'e bevacizumab'tan yaklaşık 10 kat daha yüksek afiniteyle bağlanır. Molekül ağırlığından dolayı bevacizumab'a göre daha kısa yarılanma ömrü vardır ve sistemik eliminasyonu daha hızlı olup sistemik toksisiteyi azaltma potansiyeline sahiptir.³⁴ Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency: EMA); ranibizumabın "zon 1 (Evre 1+, 2+, 3 veya 3+) ROP, zon 2 (evre 3+) ROP veya A-ROP" tedavisinde kullanılabileceğini Eylül 2019 tarihinde onaylamıştır.

Ranibizumab'ın sistemik VEGF düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada enjeksiyon sonrası birinci günde VEGF düzeylerinin baskılandığı ve enjeksiyondan bir hafta sonra normale döndüğü gösterilmiştir. Chen ve ark.³⁵ serum VEGF düzeylerinin intravitreal ranibizumab enjeksiyonundan sonra en az 1 hafta boyunca baskılandığını bulmuşlardır. Wu ve ark.'nın³⁶ çalışmalarında, bevacizumab ile karşılaştırıldığında ranibizumab enjeksiyonu, sistemik VEGF'in hiç baskılanmaması veya çok az baskılanmasıyla sonuçlanmıştır. Yine yakın zamanda yapılan çalışmalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası VEGF'de herhangi bir azalma gözlenmediği bildirilmiştir.³⁷⁻³⁹ Hoerster ve ark.⁴⁰ artı hastalığın eşlik ettiği zon 1/2 evre 3 ROP tedavisi için her iki gözüne 0,2 mg intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uyguladıkları hastada serum VEGF düzeylerinin enjeksiyon sonrası 2-3 haftada en düşük seviyesine ulaştığını, 4. haftada ise normal düzeyine döndüğünü

göstermişler, sonuç olarak sistemik VEGF'i daha kısa süreli baskılaması nedeniyle ROP tedavisinde ranibizumab'ın daha iyi bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir. Ranibizumab'ın bevacizumab'a göre daha kısa olan bu sistemik yarı ömrü (sırasıyla 2 saat ve 20 gün) yan etki riskini azaltır, ancak aynı zamanda vitreustan hızlı temizlenmesine ve sonuç olarak daha erken dönemde ve daha yüksek oranda nükse sebep olabilir. Yi ve ark.⁴¹ Çinli bebeklerde ranibizumabın etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, ranibizumab tedavi grubunda bevacizumab grubuna göre nüks sıklığının daha fazla ve nükse kadar geçen sürenin daha kısa olduğunu gözlemlemişler ve ranibizumab kullanılan hastalar için daha uzun süreli takip ve daha sık değerlendirmelerin önerileceğini öne sürmüşlerdir. Aksine Kimyon ve ark.⁴² ile Chen ve ark.¹⁰ ROP reaktivasyonu açısından bevacizumab ve ranibizumab grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Gunay ve ark.⁴³ intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan ortalama 14 hafta sonra olguların %5,5'inde ve ranibizumab enjeksiyonundan ortalama 8,7 hafta sonra olguların %50'sinde nüks görüldüğünü bildirilmiştir. Huang ve ark.³⁴ intravitreal ranibizumab enjeksiyonuna hastaların %94'ünün yanıt verdiğini ancak bunlardan %45'inde ortalama 8,3 hafta sonra reaktivasyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bassiouny ve ark.⁴⁴ intravitreal ranibizumab ile tedaviden ortalama 9,6 hafta sonra gözlerin %2,3'ünde nüks görüldüğünü ve bu gözlerin tamamında ikinci doz ranibizumab sonrası ortalama 60 haftalık postmenstrüel yaşta tam retinal vaskülarizasyonla birlikte gerileme görüldüğünü bildirmişlerdir. Standart dozda (0,25 mg/0,025 ml) intravitreal ranibizumab enjeksiyonu kullanan Wong ve ark.⁴⁵ çalışma popülasyonlarındaki daha küçük gebelik yaşı (23,4 hafta) ve daha düşük doğum ağırlığı (620 g) ile ilişkili olabilecek en kısa reaktivasyon aralığını (ortalama 5,9 hafta); Zhang ve ark.¹⁴ ise diğer çalışmalara göre daha yüksek dozda (0,3 mg/0,03 ml) intravitreal ranibizumab kullanımına bağlı olabileceğini düşündükleri en uzun reaktivasyon aralığını (ortalama 12,6 hafta) gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Ülkemizden bildirilen bir yayında monoterapi olarak bevacizumab veya ranibizumab enjeksiyonu uygulanan olgularda nüks prevelansının ranibizumab grubunda daha yüksek olmakla birlikte periferik retinal vaskülarizasyonların her iki grupta da benzer şekilde ortalama postmenstrüel yaş 56. haftada tamamlandığı gösterilmiştir.⁴⁶ Süren ve ark.⁴⁷ çalışmalarında, intravitreal bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept enjeksiyonu ile benzer başarı ve nüks oranları olduğunu ancak ranibizumab grubunda, ilk tedaviden sonra nüks süresinin anlamlı derecede kısa, ek tedavi oranının daha yüksek ve ek tedavi yaşının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Aflibercept

Aflibercept (Eylea®, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, New York, USA ve Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc) 115 kDa ağırlığında, insan VEGF reseptör-1 ve VEGF reseptör-2'nin VEGF bağlama alanlarını ve insan IgG1'in Fc parçalarını içeren, VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü inhibe eden, rekombinant bir füzyon proteinidir.⁴⁸ Bevacizumab ve ranibizumab'a göre göz içi yarılanma ömrünün daha uzun olması ve VEGF'ye yüksek bağlanma afinitesi nedeniyle daha uzun süreli bir klinik etkiye sahip olması beklenmektedir.⁴⁹

Salman ve ark.⁴⁹ tip 1 ROP tanısı ile intravitreal 1mg/0,025 ml aflibercept uyguladıkları 26 gözün 25'inde başarılı sonuç elde ettiklerini ancak bu gözlerden ikisinde (%7,7) 19 ve 21 hafta sonra nüks geliştiğini ve tekrar aynı dozda aflibercept enjeksiyonu gerektirdiğini, periferik retinal vaskülarizasyonun ise tüm gözlerde tamamlandığını bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tip 1 ROP tanısı ile 1 mg/0,025 ml aflibercept yapılan olguların tamamında ROP'ta gerileme saptandığı gösterilmiştir.⁵⁰ Chen ve ark.⁵¹ çalışmalarında intravitreal aflibercept ile tip 1 ROP'lu gözlerin %88,2'sinde iyileşme izlendiğini ve 2 gözde (%11,8) yeniden tedavi gerektiğini bildirmişlerdir.

Vural ve ark.⁵² zon 1 ve posterior zon 2'de tip 1 ROP ve A-ROP'lu bebeklere intravitreal aflibercept uyguladıkları çalışmalarında ilk haftada gözlerin %94,4'ünde hastalığın gerilediğini, yalnızca bir bebekte erken yanıtızlık nedeniyle yeniden aflibercept enjeksiyonu gerektiğini, geç reaktivasyonun da gözlerin yalnızca %19,4'ünde tespit edildiğini ve bunların 12 aylık takibinde hiçbirine tedavi gerekmediğini bildirmişlerdir. Yine Vural ve ark.'nın⁵³ çalışmasında 0,625 mg/0,025 ml bevacizumab ve 1 mg/0,025 ml aflibercept uyguladıkları hastalarda vasküler büyüme hızının, aflibercept monoterapisi uygulanan hastalarda anlamlı yüksek olmasına rağmen retinal vasküler gelişim sınırının, disk merkezinden bu sınıra olan mesafenin (DB), disk merkezinden makulanın merkezine olan mesafeye (DM) oranı olarak değerlendirildiği DB/DM oranının hem nasal hem de temporal kadranlarda bevacizumab grubunda aflibercept grubuna göre paradoksal olarak daha yüksek yani retinal vasküler gelişim sınırının bevacizumab grubunda daha uzun olduğu bildirilmiştir.

Sukgen ve ark.⁵⁴ çalışmalarında, nüks oranları ve ortalama nüks sürelerinin sırasıyla ranibizumab grubunda %48,1 ile 8,2 hafta ve aflibercept grubunda %13,9 ile 14,2 hafta olduğunu, tedavide her iki ajanın da etkili olmakla birlikte ranibizumab grubunda daha sık ve daha erken nükslerin görülebildiğini, bu farklılığın ranibizumab ile

karşılaştırıldığında aflibersept'in daha uzun yarılanma ömrü ve sistemik dolaşımdan daha uzun sürede temizlenmesi gibi farmakokinetik özelliklerin farklılığından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada retinal damarların ranibizumab grubunda 59,68±9,91 hafta, aflibercept grubunda ise 68,36±7,02 hafta postmenstrüel yaşta periferik retinaya ulaştığı bildirilmiştir.⁵⁴

Birincil sonucun tedaviye başladıktan 24 hafta sonra aktif ROP ve olumsuz yapısal sonuçları olmayan bebeklerin oranı olarak bildirilen, intravitreal 0,4 mg aflibersept enjeksiyonu ile lazer fotokoagülasyon sonuçlarının karşılaştırıldığı FIREFLEYE çalışmasında tedavi başarısı aflibersept ile %85,5 iken lazer fotokoagülasyon ile %82,1 olarak bildirildi ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.⁵⁵ Uzun vadeli sonuçları araştıran FIREFLEYE next çalışmasının ara analiz sonuçlarında 0,4 mg aflibersept enjeksiyonunun 2 yaşına kadar ROP'un kontrolünde etkili olduğu ve iyi tolere edildiğini bildirilmiştir.⁵⁶

Huang ve ark.⁵⁷ tip 1 ROP'lu 5 hastaya 1 mg/0,025 ml aflibercept ve 9 hastaya 0,625 mg/0,025 ml bevacizumab uyguladıkları prospektif bir çalışmada, her iki uygulamada da serum VEGF değerlerinin 12. haftaya kadar enjeksiyon öncesi değerlere göre önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada intravitreal enjeksiyondan 2, 4 ve 8 hafta sonra serum VEGF düzeylerinin bevacizumab grubunda aflibercept grubuna göre daha fazla baskılandığı bildirilmiştir. Furuncuoglu ve ark.⁵⁸ intravitreal aflibercept enjeksiyonu sonrası serum VEGF seviyelerinin en az 8 hafta boyunca baskılandığını ve enjeksiyondan 4 hafta sonra sistemik dolaşımda aflibersept tespit edilebileceğini bildirmişlerdir.

Conbercept

Conbercept (KH902 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 plasental büyüme faktörüne yüksek afinite ile bağlanan, 143 kDa ağırlığında, rekombinant bir füzyon proteinidir.⁵⁹ Yapısal olarak aflibercept'e benzemekle birlikte, aflibercept'ten farklı olarak içerdği VEGF reseptör-2'nin dördüncü bölgesi sayesinde ekstraselüler matrikse daha az geçer, VEGF'ye ranibizumab'a göre 30 kat daha yüksek afinite ile bağlanır⁶⁰ ve yarı ömrü daha uzundur. 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.⁶¹

Jin ve ark.'nın⁶¹ çalışmasında artı hastalığın eşlik ettiği zon 1/2 evre 2/3 ROP veya A-ROP tedavisinde intravitreal 0,25 mg/0,025 ml conbercept uygulanan

hastalarda conbercept'in güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir. Bai ve ark.⁶² tip 1 ROP ve A-ROP'lu hastalarda conbercept'in tedavide etkili olduğunu ve tedavi uygulanan gözlerin yalnızca %16,7'sinde nüks görüldüğünü bildirmişlerdir. Cheng ve ark.⁶³ çalışmalarında ranibizumabla karşılaştırıldığında, conbercept ile nüksün daha az ve nükse kadar geçen sürenin daha uzun olduğunu belirtmişlerdir. Buna karşın Wu ve ark.⁶⁴ yaptıkları prospektif, randomize, kontrollü çalışmada intravitreal conbercept ile %16,67 ve ranibizumab ile %23,34 olmak üzere benzer nüks oranları elde etmişlerdir.

Cheng ve ark.⁶⁵ yaptıkları çalışmada intravitreal conbercept enjeksiyonu sonrası 1. haftada serum VEGF düzeylerinin başlangıca göre belirgin şekilde azaldığını, 4. haftada ise başlangıçtaki seviyelerine döndüğünü göstermişlerdir. Cheng ve ark.⁶⁶ diğer bir çalışmalarında conbercept enjeksiyonu sonrası 1. haftadan itibaren dolaşımdaki VEGF-A ve VEGF-D düzeylerinin baskılandığını ve bu büyüme faktörü düzeylerinin 4 hafta sonra başlangıçtaki seviyeye döndüğünü göstermişlerdir. Zhang ve ark.⁶⁷ çalışmasında VEGF-A düzeylerinin intravitreal ranibizumab veya conbercept enjeksiyonu sonrası 1. haftadan itibaren baskılandığını, ranibizumab sonrası 4. haftada enjeksiyon öncesi seviyeye döndüğünü, ancak conbercept sonrası 4. haftada hala enjeksiyon öncesine göre düşük kaldığını; VEGF-B düzeylerinin ise ranibizumab enjeksiyonundan etkilenmeyip, conbercept enjeksiyonundan sonra 4 hafta süreyle baskılandığını göstermişlerdir.

Jin ve ark.⁶⁸ intravitreal conbercept ve ranibizumab enjeksiyonu sonrası hastaları FFA ile değerlendirdikleri çalışmalarında, conbercept grubunda ortalama 88,6. haftada gözlerin %24,1'inde, ranibizumab grubunda ise ortalama 98. haftada gözlerin %40'ında vasküler kaçak olduğunu bildirmişler ve iki grup arasında vasküler küntleşme, dilatasyon, kıvrımlaşma, arteriyovenöz şant ve kılcal damar kaybı gibi periferik yapısal damar anomalileri açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.

İntravitreal Enjeksiyon Tekniği ve Tedavi Dozu

Pediyatrik gözlerde uygulanan intravitreal enjeksiyon tekniği erişkin gözlerdekinden oldukça farklıdır. Pediyatrik gözler için intravitreal enjeksiyon yapılmadan önce uygun enjeksiyon bölgesi, iğne ölçüsü ve enjeksiyon açısı gibi dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır. Uygulayıcıların intravitreal enjeksiyonu uygulamadan önce lense veya retinaya zarar vermemek için tekniğe yatkın

olmaları gerekir çünkü erken doğmuş bebeklerde lens orantısız derecede büyüktür ve yeni doğanlar iyi gelişmiş bir pars planaya sahip değildir. Oküler yüzeye %5 povidon iyot damlatıldıktan sonra enjeksiyon limbusun 1 mm gerisinde yer alan pars plicata'dan mümkünse kısa uçlu (4 mm) 30 gauge iğne ile uygulanır. Enjeksiyon açısı neredeyse göz küresine dik olarak başlar. İğne mercecek ekvatorunu geçtikten sonra iğnenin ucu hafifçe göz küresinin merkezine doğru yönlendirilir. İşlem sonrası topikal antibiyotik damlalar bir haftaya kadar kullanılabilir. Bebekler işlem sonrası dönemde katarakt, endoftalmi ve retina dekolmanı gibi intravitreal enjeksiyonla ilişkili komplikasyonlar ve olası sistemik yan etkiler açısından yakından takip edilmelidir.¹

ROP için tedavide uygulanacak anti-VEGF ilaçlardan herhangi birinin minimum etkin dozu halen tartışmalıdır. Önceki çalışmaların çoğunda kullanılan doz, yetişkin dozunun yarısı olan bevacizumab için 0,625 mg/0,025 ml ve ranibizumab için 0,25 mg/0,025 ml'dir. Prematüre hastaların gözüne lokal olarak uygulanan anti-VEGF enjeksiyonları sonrası sistemik olarak baskılanan VEGF'in uzun vadeli etkileri hala net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle literatürde sistemik riskleri azaltmak için en düşük ilaç dozunu belirlemeye yönelik çalışmalar mevcuttur.^{3,34,69,70}

Khodabande ve ark.²⁵ 0,25 mg/0,01 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile tedavi edilen 49 gözün tamamında tedaviden sonraki ilk haftalarda artı hastalık/ekstraretinal neovaskülarizasyonda gerileme olduğunu ve 90. gebelik haftasına kadar hiçbir gözde hastalığın nüksetmediğini bildirmişlerdir. Hillier ve ark.⁷⁰ 0,16 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile tedavi için olumlu sonuçlar bildirmişlerdir. Han ve ark.⁷¹ ROP'lu aynı hastanın her iki gözünde 0,25 mg ile 0,625 mg bevacizumabı karşılaştırarak, 0,25 mg dozunun standart bevacizumab dozu kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Pediyatrik göz hastalıkları araştırma grubu (pediatric eye disease investigator group; PEDIG) tedavi gerektiren şiddetli ROP'ta (tip 1) etkili olabilecek en düşük bevacizumab dozunu belirlemek için maskeli, çok merkezli, doz düşürme faz 1 çalışması gerçekleştirmiş ve 0,031 mg kadar düşük bevacizumab dozunun etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁷² Wallace ve ark.⁷³ çok düşük doz intravitreal bevacizumab sonrası 4 haftalık kısa dönem sonuçlarında tedavide etkili en düşük dozun 0,004 mg olabileceğini belirtmişler ancak çalışmanın 12 aylık sonuçlarına göre retinanın yapısal sonuçları çok iyi olsa da birçok göze ek tedavi uygulandığını ve çok düşük dozlarla yeniden aktivasyonun daha kısa sürede gerçekleştiğini bildirmişlerdir.⁷⁴

Ranibizumab için CARE-ROP (Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy

of Prematurity) çalışmasında, ROP tedavisinde 0,12 mg ve 0,20 mg'lık dozlar karşılaştırılmış ve etkinlikleri benzer bulunmuştur.³⁷ Çok merkezli RAINBOW (Ranibizumab versus Laser Therapy for the Treatment of Very Low Birthweight Infants with Retinopathy Of Prematurity) çalışmasında, 0,1 mg ve 0,2 mg ranibizumab'la lazer tedavisinin etkinliği karşılaştırılmış, tedavi başarısı aktif ROP ve olumsuz oküler yapısal sonuçların olmaması veya yeniden tedavi gerekmemesi olarak kabul edilmiş ve tedavi başarı oranları 0,2 ve 0,1 mg ranibizumab için benzer olmakla birlikte 0,2 mg ranibizumab uygulanan gözlerde daha yüksek anatomik başarı elde edildiği bildirilmiştir.³⁸

Ekinci ve ark.⁷⁵ çalışmalarında 0.4 mg/0.01 ml (düşük doz) ve 1 mg/0.025 ml (standart doz) intravitreal aflibercept ile regresyon oranlarının sırasıyla %94 ve %100 olduğunu ve tedavi ile hastalığın tamamen gerilemesinden sonra her iki grupta da benzer nüks oranlarının görüldüğünü belirterek tedavide düşük aflibercept dozlarının da başarılı olabileceğini bildirmişlerdir. Cheng ve ark.⁷⁶ 0,15 mg/0,015 ml conbercept'in, artı hastalığın eşlik ettiği zon 2 evre 2/3 ROP tedavisinde etkili ve güvenli olduğunu ve nüks oranının %15,8 olduğunu bildirmişlerdir.

Anti-Vegf'nin Avantajları, Lokal ve Sistemik Komplikasyonlar

Anti-VEGF tedavisinin lazer fotokoagülasyona göre çeşitli potansiyel avantajları vardır. Lazer fotokoagülasyon, vitreus sıvısında halihazırda mevcut olan VEGF'yi etkilemez çünkü periferik retinanın ablasyonu yalnızca vaskülarize olmayan retinada VEGF üretimini engeller. Bununla birlikte, anti-VEGF ajanları vitreus sıvısındaki VEGF'yi doğrudan nötralize edebilir bu nedenle lazer fotokoagülasyona göre daha hızlı yanıt verebilirler. Anti-VEGF tedavisi, lazer fotokoagülasyon ile karşılaştırıldığında zon I ROP veya A-ROP vakalarında daha iyi bir başarı oranına sahiptir.^{3,77} Zon 1 vakalarında, periferik retina lazer ablasyonun zamanında uygulanmasına rağmen retina dekolmanına doğru ilerleme devam edilmektedir.⁷⁸ Lazer fotokoagülasyonun genellikle anestezi altında yapılması gerekir bu da zaman alıcı bir prosedür olmasının yanında zaten ek komorbiditeleri olan pretermiler için risk oluşturmaktadır. İntravitreal anti-VEGF uygulaması çok daha kısa sürede uygulanabilen bir işlemdir, entübasyona gerek kalmadan yatak başında yapılabilir dolayısıyla dengesiz sistemik koşulların olduğu durumlarda daha kolay ve daha güvenlidir.

Pupillanın yeterince dilate olmadığı ve lazer fotokoagülasyon uygulanmasına engel oluşturan persistan tunica vasculosa lentis ve rubeosis iridis varlığında,

kornea veya lens opasitesi varlığı, vitreusun bulanık olduğu veya vitreus hemorajisi gibi retinanın değerlendirilmesini kısıtlayan durumlarda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonunun uygun bir seçenek olduğu bildirilmiştir.⁷⁹ Tüm bunların yanında anti-VEGF tedavisi ile kıyaslandığında lazer fotokoagülasyon ile miyopi gelişme riski artar.^{3,13} Wu ve ark.⁸⁰ lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen eşik ROP'lu hastaların, zayıf görme keskinliği ve yüksek kırma kusurlarıyla uyumlu olacak şekilde daha dik kornea eğriliğine, daha sığ ön kamara derinliğine ve daha kalın merceklerle sahip olduğunu bildirmişlerdir. Anti-VEGF ajanlarıyla, lazer tedavisiyle karşılaştırıldığında refraktif durumdaki nispeten olumlu sonuçların, anti-VEGF ile tedavi edilen gözlerde göreceli olarak daha iyi, korunmuş periferik retinanın emetropizasyon sürecine yardımcı olmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir.^{22,81} Bu, periferik retinanın ne kadar az tahribatı olursa emetropizasyon sürecinin o kadar iyi olduğu anlamına gelir; başka bir deyişle, tahrip olmuş bir periferik retina, optimal göz büyümesi ve emetropizasyon için gerekli sinyalleri üretemeyebilir.

Anti-VEGF ajanlara bağlı olası oküler komplikasyonlar arasında katarakt, endoftalmi, vitreus hemorajisi, preretinal hemoraji, geçici vasküler kılflanma ve retina dekolmanı yer alır.^{82,83} Literatürde oküler komplikasyon oranları düşük olmasına rağmen⁸⁴ bu komplikasyonlar görmeye oldukça zarar verebilir ve bu nedenle bu bebekler intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası olası komplikasyonlar açısından yakından izlenmelidir.

Şiddetli evre 3 veya evre 4'e ilerlemiş vakalarda anti-VEGF enjeksiyonu, fibrotik komponentin kontraksiyonuna bağlı "crunch fenomeni" olarak isimlendirilen, retina dekolmanında hızlı ilerleme ile evre 5'e geçişe neden olabilir. Bu durum postmenstrüel yaş 36-40 hafta arasında artan ve doğal bir VEGF antagonisti olan TGF-beta etkisinin, anti-VEGF enjeksiyonu sonrası artması nedeniyle olur.^{85,86}

İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yalnızca hali hazırda salınmış olan VEGF'ye karşı etki etmekle kalmaz, aynı zamanda normal damar sisteminin periferik retina doğru devam etmesi durumunda VEGF'in daha fazla salınmasının önlenmesiyle, bu normal damar gelişimini de geciktirir. Anti-VEGF uygulanmış bebeklerde periferik retinal vaskülarizasyon çok yavaş olmakta hatta çoğunlukla hiç tamamlanamamaktadır. Bu bebeklerde periferik vaskülarizasyon tamamlanana kadar uzun takip önerilmektedir.⁸⁷ Üstelik anti-VEGF tedavisinden sonra geç nüksler meydana gelebilir. Zon 1 ROP ve A-ROP olgularında anti-VEGF sonrası reaktivasyon geliştiğinde, vaskülarizasyon zon 2'ye ulaştığında ikinci tedavi girişimi olarak lazer fotokoagülasyon önerilirken, vaskülarizasyon

halen zon 1'de ise ek anti-VEGF tedavisi önerilmektedir.⁸⁸ Benzer şekilde uzun dönem takiplerde aktivasyonla gidebilen olgularda yaklaşım, büyümüş bir bebeğin periferik retina muayenesi giderek zorlaşabileceğinden, vaskülarizasyon anterior zon 2'ye ulaştıktan sonra veya postmenstrüel yaş 60. haftada FFA çekilerek kalan avasküler alanlara lazer uygulamak şeklinde olabilir.^{89,90}

Hemen hemen tüm araştırmacılar, yenidoğanlarda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrasında VEGF baskılanmasına bağlı olası sistemik komplikasyonlar konusunda endişelerini bildirmişlerdir. VEGF erken doğmuş yenidoğanlarda nörogenez ve organogenezde önemli bir rol oynar ve serum VEGF yoksunluğunun, merkezi sinir sistemi ve diğer sistemlerin gelişimi üzerinde uzun vadeli etkileri olabilir. Anti-VEGF tedavilerin uygulandığı bebeklerde lazer tedavisi yapılan bebeklere göre nörogelişimsel problemlerin arttığı konusunda yayınlar mevcuttur.⁹¹⁻⁹⁴ Bir metaanalizde, intravitreal bevacizumab tedavisi sonrası Bayley III bilişsel ve dil skorlarının lazer fotokoagülasyon tedavisi alanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁹⁵ Bununla birlikte anti-VEGF tedavisinin, daha yüksek oranda nörogelişimsel bozukluğa sahip olması beklenen daha hasta ve daha az olgun bebeklerde tercih edilmesi nedeniyle randomize olmayan bazı çalışmalar önyargılı olabilir. RAINBOW uzatma çalışmasında ranibizumabın nörogelişim üzerinde herhangi bir etkisinin saptanmadığı bildirilmiştir.⁹⁶

Prematüre Retinopatisinde Profilaktik Lazer Tedavisi

ROP tedavi protokolü oluşumunda CRYO-ROP çalışması ve ETROP çalışması belirleyici olmuştur ve bu çalışmalarda gösterildiği gibi avasküler retinanın kriyoterapi veya lazer fotokoagülasyon yoluyla ablasyonu, retinada VEGF üreten hücrelerin çoğunu yok edecek şekilde, ROP için yararlı ve etkili bir tedavi olarak kabul edilmiştir.^{97,98} Kriyoterapi, dış oküler yüzeyden transskleral kriyoablasyon uygulanarak sklera, koroid ve avasküler retinanın tam kat dondurulması ile gerçekleştirilmektedir. CRYO-ROP çalışmasında, artı hastalığın eşlik ettiği zon 1/2 evre 3 ROP'un 5 ardışık saat kadrani veya ardışık olmayan 8 saat kadrani tutulumu olarak tanımlanan eşik hastalık (Threshold) varlığında kriyoterapi tedavisi uygulanmış ve eşik hastalık tanısı ile tedavi edilen gözlerde retina dekolmanı oranı yaklaşık %50 oranında azalmıştır. CRYO-ROP çalışmasının ilk 3 aylık sonuçlarında retina dekolmanı, arka kutupta retinal katlantı veya retrolental fibroplazi gelişimi gibi olumsuz sonuç oranı kriyoterapi uygulanan gözlerde %21.8 iken, tedavisiz takip edilen kontrol grubunda %43 olarak bildirilmiştir.⁹⁷ CRYO-

ROP çalışmasının 15 yıllık takip sonuçlarında ise olumsuz oküler yapısal sonuç oranı tedavi edilen gözlerde %30, tedavi uygulanmayan gözlerde %51,9; ETDRS'ye göre 20/200 veya daha kötü kabul edilen olumsuz uzak görme keskinliği oranı tedavi edilen gözlerde %44,7, tedavisiz takip edilen kontrol grubunda %64,3 olarak bildirilmiştir.⁹⁹ Kriyoterapi işlem sonrası dönemde kapak ödemi, konjonktival kemozis, miyopi ve retina dekolmanı gibi önemli hemodinamik ve oküler komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Posterior zon 2 veya zon 1 ROP için kriyoterapinin yerleştirilmesi teknik olarak zor olabilir ve sıklıkla probun yerleştirilmesi konjonktival insizyonlar gerektirir. Azot tankları kolayca taşınabilir değildir ve tedavi genellikle tıbbi açıdan durumu iyi olmayan bebeklerin uzak bölgelere nakledilmesini gerektirir. Bu nedenlerden dolayı lazer fotokoagülasyon, ROP eşiği olan bebeklerde periferik retina ablasyonu için tercih edilen yöntem olarak kriyoterapinin yerini büyük ölçüde almıştır.

ETROP çalışmasında yüksek riskli (tip 1 ROP) ve düşük riskli (tip 2 ROP) eşik öncesi hastalık (Prethreshold) tanımı yapılmıştır. Tedavi uygulanmadığında olumsuz sonuca ilerleme riskinin $\geq 15\%$ olduğu düşünülen yüksek riskli eşik öncesi hastalık tanısı alan gözlere lazer fotokoagülasyon önerilmiş ve olumsuz sonuca ilerleme riskinin $< 15\%$ olduğu düşünülen düşük riskli eşik öncesi hastalık tanısı alan gözlere ise ROP gerileyene veya risk 15% 'in üzerine çıkana kadar en az 2 hafta boyunca 2 ila 4 günde bir yakın takip önerilmiştir.⁹⁸ ETROP çalışmasının sonuçlarına göre olumsuz görme keskinliği sonuçlarının $19,5\%$ 'ten $14,5\%$ 'e ve olumsuz yapısal sonuç oranının $15,6\%$ 'dan $9,1\%$ düştüğü görülmüştür.⁹⁸

Lazer Fotokoagülasyon Uygulama Tekniği

Uygulama öncesi $2,5\%$ fenilefrin hidroklorür ve $0,5\%$ tropikamid (her birinden 1 damla, 5 dakika sonra bir kez tekrarlanarak) ile pupillanın genişlemesi sağlanır. Kapak spekulumu, skleral depresör ve 28 diyoptrilik asferik lens hazırlanır. Tedaviden önce her göze bir damla proparakain damlatılır. İşlem süresince net bir görüntü sağlanması için dengeli tuz solüsyonu damlaları kullanılabilir. Lazer tedavisi, ETROP kriterlerine göre Tip 1 ROP olgularında tanı konulduktan sonra 48-72 saat içinde, ridge sınırından ora serrata arasındaki avasküler retinaya 360° , lazer spotları birbirinden yarı (0,5) spot genişliği uzaklıkta yani neredeyse konfluent (birleşik) olacak şekilde, lazerlenmemiş alan (skiparea) bırakmaksızın uygulanır. Preretinal kanamaların yer aldığı retina bölgeleri tedavi edilmez. Taşınabilir dolaylı kızılötesi diyet lazer (dalga boyu 810 nm) ile tedavide orta derecede beyaz bir yanık elde etmek için, hedef yoğunluk 200 ila 500 mW güç aralığında ve tek bir noktanın süresi 100

ila 200 milisaniyedir.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Lazer sonrası kısa süre için steroid ve sikloplejik ajan verilmesi önerilmektedir. İşlem sonrası ekstraretinal fibrovasküler doku tamamen gerileyene kadar haftalık aralıklarla takip muayeneleri yapılır. Tam gerileme sağlandıktan sonra takip iki haftada bir yapılır, ardından takip süresi aylık aralıklarla 6 aya kadar uzatılabilir. Plus hastalığı tedaviden sonra 2 hafta devam ederse ve avasküler periferik retinada atlama alanları bulunursa, 360° boyunca birleşik bir paterni tamamlamak için ek lazer uygulanmalıdır.^{102,104} Lazer tedavisine bağlı vitreus hemorajisi, koroidal effuzyon, eksüdatif retina dekolmanı, retinal yanık nedeni ile retinal yırtık, katarakt, ön segment iskemisi, postoperatif inflamasyon gibi klinik bulgular görülebilir.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

ROP'ta lazer uygulamasının dalga boyu ve şekli sonucu etkileyebilir. Literatürde argon ve diyet lazer, yoğun ve daha az yoğun lazer deseni ve yalnızca periferik avasküler retinanın veya ridge ile birlikte periferik avasküler retinanın tedavisi arasında karşılaştırmalar yapılmıştır.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Hipoksik dokunun daha kapsamlı ablasyonunun daha az anjiyojenik faktörle sonuçlanacağı düşüncesiyle yapılan bir çalışmada yoğun bir lazer fotokoagülasyon modelinin hastalığın ilerlemesini azaltmada daha az yoğun bir modelden daha başarılı olduğu gösterilmiştir.¹¹¹ Bu çalışmada her iki grupta da benzer bir yeniden tedavi oranı olmasına rağmen (%35,3'e karşılık %37,5), yoğun lazer fotokoagülasyon modelindeki gözlerin yalnızca %3,6'sında retina dekolmanı gelişirken, daha az yoğun lazer fotokoagülasyon modelindeki gözlerde bu oran %29,4 olarak bildirilmiştir.¹¹¹ Rezai ve ark.¹⁰⁰ çalışmalarında, yakın birleşik (confluent) lazer fotokoagülasyonun özellikle zon 2'deki eşik hastalığın ilerleme hızını ve yeniden tedavi oranını azaltabileceğini bildirmişlerdir. Buna rağmen Fallaha ve ark.'nın¹⁰² çalışmasında birleşik lazer fotoablasyonun ek tedavi oranını düşürmesine rağmen, evre 4 veya 5'e genel ilerlemenin diğer lazer tedavi modellerine benzer olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak lazer spotlarının sayısının, tedavinin kapsamı açısından yararlı bir ölçü olsa da, lazer fotokoagülasyonu sağlamak için dolaylı oftalmoskop kullanıldığında spot boyutu değişebileceğinden, tedavi edilen retinanın yüzey alanından daha az önemli olduğu bildirilmiştir. Lazer spotu boyutu, elde taşınan asferik merceğin gözden uzaklığı, asferik merceğin diyoptrik gücü, yanık süresi ve yanık yoğunluğu gibi çeşitli değişkenlere bağlıdır. Ayrıca görünen yanık, tedaviden kısa bir süre sonra genişler. Dolayısıyla avasküler retinanın tüm alanının tedavisinin, gerçek leke sayısından daha önemli olduğu vurgulanmıştır.¹⁰⁰

Zon 1 ROP ve A-ROP'lu hastalar, lazer öncesi preretinal hemoraji ve fibrovasküler proliferasyon varlığı veya fibrovasküler proliferasyonların lazer sonrası gelişmesi

hastalığın retina dekolmanına progresyonu için risk faktörü oluşturmaktadır.¹¹²

Coats Hastalığı

Coats hastalığı, eksüdatif retina dekolmanına yol açabilen retinal telenjiyektazi ve intraretinal ve subretinal eksüstasyon ile karakterize, idiyopatik ilerleyici bir retinal vasküler bozukluktur.^{113,114} İlk kez 1908'de George Coats tarafından erkek çocuklarda retina eksüstasyonu ve telenjiyektazi ile birlikte tek taraflı bir durum olarak tanımlanmıştır.¹¹⁵ Daha sonra Shields ve ark.¹¹³ Coats hastalığını eksüstasyonla ilişkili idiyopatik retinal telenjiyektazi ve retinal veya vitreal traksiyon belirtisi olmayan eksüdatif retina dekolmanı olarak tanımlamıştır.

Coats hastalığında kan-retina bariyeri bozulur ve bu da plazmanın damar duvarına sızmasına neden olur.^{116,117} Retinal kan damarlarındaki anormal perisitler ve endotel hücreleri daha sonra dejenere olur. Bu kan damarları anevrizmalar oluşturur ve daha sonra tıkanarak iske mi ve nadiren neovaskülarizasyona yol açar.¹¹⁸ Kan-retina bariyerini stabilize edebilen farmakolojik ajanlar bu mekanizmalara bağlı olarak subretinal lipid sızıntılarını ve retina dekolmanını azaltabilir. Bergstrom ve ark.'nın¹¹⁹ raporunda güçlü vazostatik etkiye sahip bir ajan olan triamsinolon'un intravitreal enjeksiyonunun şiddetli Coats hastalığında subretinal sıvıyı anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, enjeksiyon kriyoterapi ile birlikte yapıldığında beş hastanın üçünde proliferatif vitreoretinopati ile birlikte ameliyat edilemeyen yırtıklı retina dekolmanlarının saptandığı bildirilmiştir.

Coats hastalığı için, evreye ve ciddiyete bağlı olarak lazer fotokoagülasyon, kriyoterapi, vitreoretinal prosedürler ve enükleasyonu içeren çeşitli tedavi seçenekleri önerilmektedir.¹²⁰ Tedavinin amacı sırasıyla anormal damarları ve patolojik sızıntının kaynağı olan iskemik retinayı ve VEGF salgısını yok etmektir. Hastalığın erken evrelerinde anormal damarların yok edilmesi ve iskemik retina için lazer fotokoagülasyon, diyet lazer fotoablasyon ve/veya kriyokoagülasyon kullanılır. Ancak ilerlemiş hastalıkta (Evre 3B ve 4) büllöz retina dekolmanı ve iris neovaskülarizasyonuna bağlı olarak pupillanın zayıf genişlemesi, sıklıkla patolojik damarları ve iskemik retinayı zorlukla erişilebilir hale getirir.^{113,121} Lazer tedavisi inflamasyona neden olur ve eksüstasyonda geçici bir artışa yol açar. Bu nedenle 2 ila 3 ay aralıklarla birden fazla lazer seansına ihtiyaç duyulur. Ancak yoğun subretinal eksüstasyon ve retina dekolmanı durumlarında lazer etkisizdir. Bu

gibi durumlarda kriyoterapi faydalıdır. Etkilenen alana çift dondurma-çözme tekniği ile yapılır. Kriyoterapi daha fazla inflamasyon, ağrı ve bazen eksüdatif retina dekolmanı ile ilişkilidir, bu nedenle kriyoterapi seans başına sınırlandırılmalı ve birden fazla seansa bölünmelidir.^{122,123}

Yapılan çalışmalarda VEGF'in Coats hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir. İskemi ile oküler sıvıda yüksek VEGF seviyeleri izlenebilir, bu da telenjektatik kan damarlarının artan geçirgenliğine katkıda bulunarak lipoprotein sızıntısına ve ardından eksüdatif retina dekolmanına yol açabilir. Bu nedenle, Coats hastalığının tedavisinde adjuvan tedavi olarak anti-VEGF önerilmiştir.^{124,125} Coats hastalığının anti-VEGF ajanlarla tedavisine ilişkin literatürde vaka raporları ve küçük vaka serileri bulunmaktadır.¹²⁶⁻¹³¹ Lin ve ark.¹²⁹ 3 hastalık vaka serisinde subretinal sıvı tamamen emilene veya subretinal lipid miktarı önemli ölçüde azalınca kadar her 4 haftada bir hastaların gözlerine 2,5 mg/0,1 ml bevacizumab intravitreal enjeksiyonu, subretinal sıvı tamamen emildikten sonra aynı gün içinde bir tamamlayıcı intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile hastalıklı damarlara yönelik kriyoterapi, geleneksel sürekli dalga lazeri veya eşik altı diyet mikropuls lazeri içeren ablatif prosedürler uygulamış, hiçbir hastada subretinal sıvının tekrarlamadığını ve iki vakada görme keskinliğinde iyileşme kaydedildiğini bildirmişlerdir. Venkatesh ve ark.¹³² Coats hastalığı olan daha büyük iki çocuğun (14 ve 16 yaş) intravitreal bevacizumab (1,25 mg/0,05 ml) ile tedavi edildiğini bildirmişler, enjeksiyon sonrası makula ödemi, eksüstasyon ve telenjektazide azalma olmasına rağmen intravitreal enjeksiyonun tüm vakalarda tek başına yeterli olmayabileceği sonucuna varmışlardır. Gaillard ve ark.¹³³ neoadjuvan veya adjuvan intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile birlikte lazer fotokoagülasyon ve kriyokoagülasyon uygulanan evre 3B ve 4 Coats'lu dokuz hastanın tamamında iris neovaskülarizasyonunun 2 hafta içinde düzeldiğini, retinaya yeniden bağlanmanın 4 ay içinde gerçekleştiğini ve son takipte 9 gözün 8'inde anatomik başarı ile glob sağkalımının %100 olduğunu bildirmişlerdir. Li ve ark.¹³⁴ evre 3 hastalığı olan 17 gözde ablasyon tedavisiyle birlikte intravitreal ranibizumabın başarılı bir şekilde kullanıldığını, tüm gözlerde subretinal sıvıda anlamlı azalma olduğunu ve durumun stabilleştiğini göstermiştir. Yang ve ark.¹³⁵ Coats hastalığı olan 17 genç hastayı analiz etmiş ve intravitreal ranibizumabın lazer ve kriyoterapi ile kombine edilmesinin Coats hastalığı için görme keskinliğini artırabilecek ve subretinal sıvıyı, eksudaları ve telenjektaziyi azaltabilecek etkili ve güvenli bir tedavi yaklaşımı olduğunu bildirmiştir. Nowara ve ark.¹³⁶ eksüdatif Coats hastalığı olan 16 gözün ablasyon tedavisine ek olarak 0,5 mg/0,05 ml intravitreal ranibizumab uyguladıkları çalışmalarında,

gözlerin %93,75'inde durumun stabilleştiğini, %68,75'inde tam iyileşme ile olumlu bir sonuç gözlemlendiğini, takip süresi boyunca sadece bir gözde ilerleme görüldüğünü ve gözlerin hiçbirinde enükleasyon gerekmediğini bildirmişler. Yakın zamanda yayınlanan Li ve ark.¹³⁷ çalışmalarında, ortalama 67 ay boyunca takip edilen 62 pediatrik hastanın son kontrollerinde, gözlerin hiçbirinin neovasküler glom veya fitizis bulbiye ilerlemediğini, görme muayenesine koopere olabilenlerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 14 gözde arttığını, 25 gözde stabil kaldığını, 3 gözde kötüleştiğini ve adjuvan intravitreal ranibizumab veya conbercept'in ablatif tedavilerle birleştirilmesinin, juvenil Coats hastalığı için uzun vadeli güvenli ve etkili bir tedavi olabileceğini bildirmişlerdir.

Anti-VEGF yardımcı bir tedavi olduğundan, bunun zamanlaması klinik karara bağlı olarak değişebilir. Yoğun eksüstasyon ve ortam bulanıklığının olduğu durumlarda lazer ertelenebilirken, anti-VEGF ajanları tercih edilen tedavi olabilir. Geçirgenlik önleyici rolleri nedeniyle, damarları ablasyon için görselleştirmek amacıyla eksüstasyonu ve ortam bulanıklığını temizlemek için kullanılabilirler. Ayrıca maküler ödem için daha önce lazer tedavisinin başarısız olduğu durumlarda anti-VEGF ajanları tercih edilen tedavi olabilir. Coats hastalığında anti-VEGF tedavisinde tekrarlanan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulması mümkündür. Ancak lazer, kriyo ve iğne drenajı gibi tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılmasıyla tekrarlanan enjeksiyon ihtiyacı en aza indirilebilir. Bununla birlikte, ilerlemiş Coats hastalığının seyrinde intravitreal bevacizumab ve ranibizumabı takiben vitreoretinal fibrozis ve bunu takip eden traksiyonel retina dekolmanı rapor edilmiş ve bazı yazarlar Coats hastalığı olan hastalarda intravitreal anti-VEGF kullanımında dikkatli olunması gerektiğini belirtmişlerdir.^{131,138,139}

Sonuç

ROP'ta lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Ancak Anti-VEGF tedavisi, lazer fotokoagülasyon ile karşılaştırıldığında zon I ROP veya A-ROP vakalarında daha iyi bir başarı oranına sahiptir. Anti-VEGF uygulanmış bebeklerde periferik retinal vaskülarizasyonun yavaş olduğu ve geç nöksler meydana gelebileceği unutulmamalı, bu bebeklerde takip süresi uzun tutulmalıdır. Coats Hastalığı tedavisinde anti-VEGF ajanlar ablatif yöntemlerin yanında adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Wu AL, Wu WC. Anti-VEGF for ROP and pediatric retinal diseases. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2018;7(3):145-51.

2. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):Cd009734.
3. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *The New England journal of medicine*. 2011;364(7):603-615.
4. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early human development*. 2008;84(2):77-82.
5. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatric research*. 2013;74 Suppl 1(Suppl 1):35-49.
6. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2515-2526.
7. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10(2):133-140.
8. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol*. 2008;49(12):5177-5182.
9. Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoglu Z. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-I prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity - 27 month follow-up results from Turkey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(10):1677-1683.
10. Chen SN, Lian I, Hwang YC, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(4):667-674.
11. Goldberg MA, Schneider TJ. Similarities between the oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin. *J Biol Chem*. 1994;269(6):4355-4359.
12. Madan A, Penn JS. Animal models of oxygen-induced retinopathy. *Front Biosci*. 2003;8:d1030-d1043.
13. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1327-1333.
14. Zhang G, Yang M, Zeng J, et al. comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone II treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2017;37(4):710-717.
15. Autrata R, Krejcirová I, Senková K, Holoušová M, Doležel Z, Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(5):687-694.
16. Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham ET, Jr., Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(2):123-132.
17. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(12):1606-1611.
18. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-2816.
19. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(5):391-400.
20. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(5):1008-1015.
21. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, Kusaka S. 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):507-512.
22. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in taiwan. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):150-158.
23. Lorenz B, Stieger K, Jäger 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 (Philadelphia, Pa)*. 2017;37(1):97-111.
24. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(6):577-581.
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. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1845-1855.
27. Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):327-333.
28. 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 (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(9):1772-1777.
29. Wu WC, Lien R, Liao PJ, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):391-397.
30. Kong L, Bhatt AR, Demny AB, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):956-961.
31. Writing Committee for the Pediatric Eye Disease Investigator Group, Hartnett ME, Wallace DK, et al. Plasma levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor after low-dose bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity in infants. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(4):337-344.
32. Blair MP, Shapiro MJ, Hartnett ME. Fluorescein angiography to estimate normal peripheral retinal nonperfusion in children. *J AAPOS*. 2012;16(3):234-237.
33. Lepore D, Quinn GE, Molle F, 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*. 2018;125(2):218-226.
34. Huang Q, Zhang Q, Fei P, et al. Ranibizumab injection as primary treatment in patients with retinopathy of prematurity: anatomic outcomes and influencing factors. *Ophthalmology*. 2017;124(8):1156-1164.
35. Chen X, Zhou L, Zhang Q, Xu Y, Zhao P, Xia H. Serum vascular endothelial growth factor levels before and after intravitreal ranibizumab injection for retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol*. 2019;2019:2985161.
36. Wu WC, Shih CP, Lien R, et al. serum vascular endothelial growth factor after bevacizumab or ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2017;37(4):694-701.
37. Stahl A, Krohne TU, Eter N, et al. Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(3):278-286.
38. Stahl A, Lepore D, Fielder A, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10208):1551-1559.

39. Fidler M, Fleck BW, Stahl A, et al. Ranibizumab population pharmacokinetics and free VEGF pharmacodynamics in preterm infants with retinopathy of prematurity in the RAINBOW trial. *Trans Vis Sci Technol.* 2020;9(8):43.
40. Hoerster R, Muether P, Dahlke C, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(1):e74-75.
41. Yi Z, Su Y, Zhou Y, et al. Effects of intravitreal ranibizumab in the treatment of retinopathy of prematurity in Chinese infants. *Curr Eye Res.* 2016;41(8):1092-1097.
42. Kimyon S, Mete A. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in the treatment of type 1 retinopathy of prematurity affecting zone 1. *Ophthalmol J Int D'ophtalmologie.* 2018;240(2):99-105.
43. Gunay M, Sukgen EA, Celik G, Kocluk 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.
44. Bassiouny RM, Gaafar WM, El Nokrashy A, et al. Clinical outcome following reinjection of Ranibizumab for reactivation of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2022;36(11):2137-2143.
45. Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2015;35(4):675-680.
46. 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. *Ophthalmol J Int D'ophtalmol.* 2016;236(3):139-147.
47. Süren E, Özkaya D. Comparison of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept in retinopathy of prematurity treatment. *Int Ophthalmol.* 2022;42(6):1905-1913.
48. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012;15(2):171-185.
49. 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.
50. 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;27(6):751-755.
51. Chen YT, Liu L, Lai CC, Chen KJ, Hwang YS, Wu WC. Anatomical and functional results of intravitreal aflibercept monotherapy for type 1 retinopathy of prematurity: one-year outcomes. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2020;40(12):2366-2372.
52. Vural A, Perente İ, Onur İU, et al. Efficacy of intravitreal aflibercept monotherapy in retinopathy of prematurity evaluated by periodic fluorescence angiography and optical coherence tomography. *Int Ophthalmol.* 2019;39(10):2161-2169.
53. Vural A, Yıldız Ekinci D. Comparison of vascular outgrowth rate and retinal vascular development border after intravitreal injection of aflibercept or bevacizumab to treat retinopathy of prematurity. *Ophthalmol J Int D'ophtalmol.* 2020;243(2):86-93.
54. Sukgen EA, Koçluk Y. Comparison of clinical outcomes of intravitreal ranibizumab and aflibercept treatment for retinopathy of prematurity. *Graefes Archive Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(1):49-55.
55. Stahl A, Sukgen EA, Wu WC, et al. Effect of intravitreal aflibercept vs laser photocoagulation on treatment success of retinopathy of prematurity: the fireflye randomized clinical trial. *Jama.* 2022;328(4):348-359.
56. Stahl A, Nakanishi H, Lepore D, et al. Intravitreal aflibercept vs laser therapy for retinopathy of prematurity: two-year efficacy and safety outcomes in the nonrandomized controlled trial fireflye next. *JAMA Network Open.* 2024;7(4):e248383.
57. Huang CY, Lien R, Wang NK, et al. Changes in systemic vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of aflibercept in infants with retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(3):479-487.
58. Furuncuoglu U, Vural A, Kural A, Onur İU, Yigit FU. Serum vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor-1 and aflibercept levels in retinopathy of prematurity. *Jpn J Ophthalmol.* 2022;66(2):151-158.
59. Lu X, Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2311-2320.
60. Zhang M, Yu D, Yang C, et al. The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor-fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization. *Pharmaceutical Res.* 2009;26(1):204-210.
61. 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 (Philadelphia, Pa).* 2018;38(8):1595-1604.
62. Bai Y, Nie H, Wei S, et al. Efficacy of intravitreal conbercept injection in the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(4):494-498.
63. Cheng Y, Zhu X, Linghu D, Liang J. Comparison of the effectiveness of conbercept and ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(8):e1004-e1008.
64. Wu Z, Zhao J. Comparison of clinical outcomes of conbercept versus ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity: a multicentral prospective randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(7):975-979.
65. Cheng Y, Sun S, Deng X, et al. Systemic conbercept pharmacokinetics and VEGF pharmacodynamics following intravitreal injections of conbercept in patients with retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(9):1295-1300.
66. Cheng Y, Zhu X, Linghu D, Xu Y, Liang J. Serum levels of cytokines in infants treated with conbercept for retinopathy of prematurity. *Scientific Rep.* 2020;10(1):12695.
67. Zhang H, Yang X, Zheng F, Wan S, Xu Y. Changes in serum concentrations of vascular endothelial growth factors-a and b after intravitreal injection of ranibizumab and conbercept for retinopathy of prematurity. *Ophthalmol J Int D'ophtalmol.* 2023;246(2):81-89.
68. Jin E, Yin H, Gui Y, et al. Fluorescein angiographic findings of peripheral retinal vasculature after intravitreal conbercept versus ranibizumab for retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol.* 2019;2019:3935945.
69. Hu Q, Bai Y, Chen X. Recurrence of retinopathy of prematurity in zone II stage 3+ after ranibizumab treatment: a retrospective study. 2017;2017:5078565.
70. Hillier RJ, Connor AJ, Shafiq AE. Ultra-low-dose intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a case series. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(2):260-264.
71. 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.* 2018;96(4):e475-e478.
72. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al. Assessment of lower doses of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: a phase 1 dosing study. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):654-656.
73. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al. Short-term outcomes after very low-dose intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(6): 698-701.
74. Freedman SF, Hercinovic A, Wallace DK, et al. Low- and very low-dose bevacizumab for retinopathy of prematurity: reactivations, additional treatments, and 12-month outcomes. *Ophthalmology.* 2022;129(10):1120-1128.
75. Ekinci DY, Vural AD. Comparison of two different doses of intravitreal aflibercept in the treatment of retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2021;25(2):93.e1-e5.

76. Cheng Y, Meng Q, Linghu D, Zhao M, Liang J. A lower dose of intravitreal conbercept effectively treats retinopathy of prematurity. *Scientific Rep.* 2018;8(1):10732.
77. 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. *Int Med J Exp Clin Res.* 2016;22:1192-1209.
78. Capone A, Jr., Diaz-Rohena R, Sternberg P, Jr., Mandell B, Lambert HM, Lopez PF. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(4):444-450.
79. 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.
80. Wu WC, Lin RI, Shih CP, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2012;119(9):1907-1916.
81. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(6):1119-1124.
82. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, Yang CM, Lai CC, Kuo HK. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan. *Ophthalmology.* 2011;118(1):176-183.
83. Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z, Padhi TR, Rani PK. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. The Indian Twin Cities Retinopathy of Prematurity Screening database Report number 5. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(4):F327-F333.
84. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PloS One.* 2015;10(6):e0129383.
85. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(7):1061-1063.
86. Zepeda-Romero LC, Liera-Garcia JA, Gutiérrez-Padilla JA, Valtierra-Santiago CI, Avila-Gómez CD. Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye (London, England).* 2010;24(5):931-933.
87. Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):677-678.
88. VanderVeen DK, Melia M, Yang MB, Hutchinson AK, Wilson LB, Lambert SR. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for primary treatment of type 1 retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2017;124(5):619-633.
89. Lepore D, Quinn GE, Molle F, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2212-2219.
90. Garcia Gonzalez JM, Snyder L, Blair M, Rohr A, Shapiro M, Greenwald M. Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2018;38(4):764-772.
91. Darlow BA, Ells AL, Gilbert CE, Gole GA, Quinn GE. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Childhood Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(2):F170-F174.
92. Morin J, Luu TM, Superstein R, et al. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2016;137(4).
93. Quinn GE, Darlow BA. Concerns for development after bevacizumab treatment of ROP. *Pediatrics.* 2016;137(4).
94. Arima M, Akiyama M, Fujiwara K, et al. Neurodevelopmental outcomes following intravitreal bevacizumab injection in Japanese preterm infants with type 1 retinopathy of prematurity. *PloS One.* 2020;15(3):e0230678.
95. Kaushal M, Razak A, Patel W, Pullattayil AK, Kaushal A. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2021;41(6):1225-1235.
96. Marlow N, Reynolds JD, Lepore D, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): five-year outcomes of a randomised trial. *E Clin Med.* 2024;71:102567.
97. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(4):471-479.
98. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(12):1684-1694.
99. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, et al. 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):311-318.
100. Rezai KA, Elliott D, Ferrone PJ, Kim RW. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(5):621-626.
101. DeJonge MH, Ferrone PJ, Trese MT. Diode laser ablation for threshold retinopathy of prematurity: short-term structural outcome. *Arch ophthalmol.* 2000;118(3):365-367.
102. Fallaha N, Lynn MJ, Aaberg TM, Jr., Lambert SR. Clinical outcome of confluent laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2002;6(2):81-85.
103. Steinmetz RL, Brooks HL, Jr. Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2002;22(1):48-52.
104. Banach MJ, Berinstein DM. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Current opinion in ophthalmology.* 2001;12(3):164-170.
105. Lambert SR, Capone A, Jr., Cingle KA, Drack AV. Cataract and phthisis bulbi after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(5):585-591.
106. Simons BD, Wilson MC, Hertle RW, Schaefer DB. Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photocoagulation for retinopathy of prematurity. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus.* 1998;35(3):185-187.
107. Gaitan JR, Berrocal AM, Murray TG, Hess D, Johnson RA, Mavrofrides EC. Anterior segment ischemia following laser therapy for threshold retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2008;28(3 Suppl):S55-57.
108. Benner JD, Morse LS, Hay A, Landers MB, 3rd. A comparison of argon and diode photocoagulation combined with supplemental oxygen for the treatment of retinopathy of prematurity. *Retina (Philadelphia, Pa).* 1993;13(3):222-229.
109. O'Keefe M, Burke J, Algawi K, Goggin M. Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(11):1012-1014.
110. Tasman W. To laser the ridge or not laser the ridge, that is the question. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2002;22(1):4-5.
111. Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2000;107(2):324-327.
112. 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.

113. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H, Cater J. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):572-583.
114. Shienbaum G, Tasman WS. Coats disease: a lifetime disease. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2006;26(4):422-424.
115. Sen M, Shields CL, Honavar SG, Shields JA. Coats disease: an overview of classification, management and outcomes. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(6):763-771.
116. Egbert PR, Chan CC, Winter FC. Flat preparations of the retinal vessels in Coats' disease. *J Pediatr Ophthalmol*. 1976;13(6):336-339.
117. Tripathi R, Ashton N. Electron microscopical study of Coat's disease. *Br J Ophthalmol*. 1971;55(5):289-301.
118. Fernandes BF, Odashiro AN, Maloney S, Zajdenweber ME, Lopes AG, Burnier MN, Jr. Clinical-histopathological correlation in a case of Coats' disease. *Diagnostic Pathol*. 2006;1:24.
119. Bergstrom CS, Hubbard GB, 3rd. Combination intravitreal triamcinolone injection and cryotherapy for exudative retinal detachments in severe Coats disease. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2008;28(3 Suppl):S33-37.
120. Mrejen S, Metge F, Denion E, Dureau P, Edelson C, Caputo G. Management of retinal detachment in Coats disease. Study of 15 cases. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2008;28(3 Suppl):S26-32.
121. Ghorbanian S, Jaulim A, Chatziralli IP. Diagnosis and treatment of coats' disease: a review of the literature. *Ophthalmol J Int D'ophthalmol*. 2012;227(4):175-182.
122. Scheffler AC, Berrocal AM, Murray TG. Advanced Coats' disease. Management with repetitive aggressive laser ablation therapy. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2008;28(3 Suppl):S38-41.
123. Mulvihill A, Morris B. A population-based study of Coats disease in the United Kingdom II: investigation, treatment, and outcomes. *Eye (London, England)*. 2010;24(12):1802-1807.
124. He YG, Wang H, Zhao B, Lee J, Bahl D, McCluskey J. Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(10):1519-1521.
125. Sun Y, Jain A, Moshfeghi DM. Elevated vascular endothelial growth factor levels in Coats disease: rapid response to pegaptanib sodium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(9):1387-1388.
126. Theoulakis PE, Halki A, Petropoulos IK, Katsimpris JM. Coats disease in a 14-year-old boy treated with intravitreal ranibizumab and retinal laser photocoagulation. *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde*. 2012;229(4):447-450.
127. Diago T, Valls B, Pulido JS. Coats' disease associated with muscular dystrophy treated with ranibizumab. *Eye (London, England)*. 2010;24(7):1295-1296.
128. Kaul S, Uparkar M, Mody K, Walinjar J, Kothari M, Natarajan S. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents as an adjunct in the management of Coats' disease in children. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(1):76-78.
129. Lin CJ, Hwang JF, Chen YT, Chen SN. The effect of intravitreal bevacizumab in the treatment of Coats disease in children. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(4):617-622.
130. Zhao T, Wang K, Ma Y, Jiang YR. Resolution of total retinal detachment in Coats' disease with intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(11):1745-1746.
131. Ramasubramanian A, Shields CL. Bevacizumab for Coats' disease with exudative retinal detachment and risk of vitreoretinal traction. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):356-359.
132. Venkatesh P, Mandal S, Garg S. Management of Coats disease with bevacizumab in 2 patients. *Can J Ophthalmol J*. 2008;43(2):245-246.
133. Gaillard MC, Mataftsi A, Balmer A, Houghton S, Munier FL. ranibizumab in the management of advanced Coats disease Stages 3B and 4: long-term outcomes. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2014;34(11):2275-2281.
134. Li S, Deng G, Liu J, Ma Y, Lu H. The effects of a treatment combination of anti-VEGF injections, laser coagulation and cryotherapy on patients with type 3 Coat's disease. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):76.
135. Yang Q, Wei W, Shi X, Yang L. Successful use of intravitreal ranibizumab injection and combined treatment in the management of Coats' disease. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(4):401-406.
136. Nowara M, Fouad YA, Abdel Aziz I, Habib AM, Al-Feky M, Hassan H. Experience with intravitreal ranibizumab as an adjunct to ablation therapy in eyes with exudative Coats' disease. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:367-373.
137. Li L, Li S, Liu J, Deng G, Ma J, Lu H. Long-term efficacy and complications of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents combined with ablative therapies in juvenile Coats disease: a five year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(1): 305-312.
138. Adeniran JF, Duff SM, Mimouni M, Lambert N, Ramasubramanian A. Treatment of Coats' disease: an analysis of pooled results. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(4):668-674.
139. Shanmugam MP, Shah PN, Sagar P, Ramanjulu R, Mishra DK. Coats' disease-Prognostic factors for globe and vision salvage in children, a long-term experience. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(2):483-489.



Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Salih Karatepe

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2013'te mezun oldu. 2015-2019 yılları arasında Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde göz hastalıkları uzmanlığı eğitimi aldı. 2019-2022 yılları arasında Merzifon Kara Mustafa Paşa Devlet Hastanesi'nde devlet hizmet yükümlülüğü görevini tamamladı. Şubat 2022'den itibaren Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görev yapmaktadır.