

Prematüre Retinopatisinde İntravitreal Anti-Vegf Tedavisi

Intravitreal Anti-Vegf Therapy In Retinopathy of Prematurity

Murat GÜNAY *, Gökhan ÇELİK *

(*) Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Prematüre retinopatisi (PR) retinal vasküler gelişim bozukluğuna bağlı olarak oluşan, çocukluk çağındaki en önemli körlük nedenleri arasında yer alan bir hastalıktır. İmmatür retinaya sekonder olarak gelişen hipoksi ve bunun sonucunda ortama salınan birtakım mediatörler hastalığın karakteristik 'ilerleyici retinopati' özelliğini oluşturur. Bu mediatörler arasında hastalığın patogenezinde en etkin olanı VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) tir. Literatürde hastalığın tanısı ve tedavisi ile ilgili kriterler belirlenmiş olup, son yıllarda özellikle anti-VEGF tedavi ile başarılı sonuçlara ortaya konmuştur. Bu makalede, PR tanımı, tarama, takip kriterleri ve patogenezinin özet olarak bahsedilmiş olup, özellikle hastalık tedavisinde anti-VEGF ajanların kullanımı ile ilgili güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü; intravitreal enjeksiyonlar; prematüre retinopatisi, monoklonal antikorlar.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is the retinal vascular developmental disorder of the premature infants and it is a leading cause of childhood blindness. Hypoxia secondary to the immature retina with subsequent release of some mediators establish the characteristic feature of 'progressive retinopathy'. The most promoter one among these mediators is vascular endothelial growth factor (VEGF). The screening and treatment criteria were identified in past literature and successful treatment results were revealed especially with anti-VEGF therapy in recent years. In this article, definition, screening, follow-up criteria and pathogenesis of ROP are summarized and current knowledge of anti-VEGF agent use in the treatment of the disease is reviewed.

Key words: Vascular Endothelial Growth Factors; intravitreal injections; retinopathy of prematurity, monoclonal antibodies.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağındaki en önemli körlük nedenleri arasında yer almaktadır (1). Düşük doğum ağırlığı ve erken doğum haftası hastalık gelişimindeki en önemli risk faktörleridir (2). Hastalık ilk zamanlarda retro-lental fibroplazi olarak tanımlanmış olup, sonradan yapılan çalışmalarda bu duruma neden olan asıl faktörün iskemik retinadan kaynaklanan ilerleyici neovaskularizasyon ve sonrasında fibroproliferatif komponentin de eklenmesi ile ortaya çıkan sekonder komplikasyonların olduğu gösterilmiştir (3, 4). Prematüre retinopatisinde uygun takip ve tedavi prosedürleri uygulanmadığı takdirde kalıcı körlük de dahil görsel açıdan bir çok olumsuzluklar ortaya çıkmaktadır. Hastalıkla ilgili ilk muayene zamanı, takip protokolleri ve tedavinin endike olduğu durumlar literatürde açıkça belirtilmiştir (5).

Prematüre Retinopatisinde Tarama ve Takip: İlk muayene zamanlaması, tarama ve takip muayeneleri ile ilgili bilgiler 2013 yılı başında American Academy of Pediatrics tarafından güncellenmiş olup, 30. Gestasyonel hafta ve öncesinde doğup, doğum ağırlığı 1500 gr ve altında olan tüm yenidoğanların PR açısından taranması gerektiği belirtilmiştir. Bunun haricinde sistemik yönden ek risk faktörleri mevcut olan, yenidoğan veya çocuk uzmanının inisiyatifli doğrultusunda 30 haftadan büyük doğmuş, 1500 gr üzeri çocuklar da tarama kapsamına alınmalıdır. Doğum haftası 27 hafta altında olan preterm infantlarda ilk muayene zamanının 31. Postmenstrüel hafta, doğum haftası 27 hafta ve üzerinde olan çocuklarda ise ilk muayenenin postnatal 4. Hafta sonunda olması gerektiği vurgulanmıştır. Muayeneler konu hakkında yeterli bilgi ve tecrübesi olan göz hekimleri tarafından yapılmalıdır (6). Hastalıkta progresyon takibi bulgulara göre değişkenlik gösterir (Tablo-1).

Normal Retina Damar Oluşumu: Hastalığın oluşum mekanizması ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve birçok mekanizma ortaya sürülmüştür. Normalde retina damar gelişimi optik sinirden başlayıp yaklaşık 32. postkonsepsiyonel haftada nazal retina vaskularizasyonu ve 38-40. postkonsepsiyonel haftalarda da tempo-

İletişim Bilgileri:

Yazışmadan Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Murat GÜNAY

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi İstanbul, Türkiye.

Tel: +90 216 391 0680

E-mail: drmurat301@yahoo.com.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 21.08.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 27.10.2014

Tablo 1: PR'de muayene takip protokolü

1 hafta veya daha kısa aralıklarla takip	Bir veya iki hafta aralıklarla takip	İki hafta aralıklarla takip	İki veya üç hafta aralıklarla takip
Zon-I evre 1 veya 2 PR	Zon-I immatür vaskülarizasyon, PR bulgusu yok Zon-I'de gerileyen PR bulguları	Zon-II evre 1 PR	Zon-II immatür vaskülarizasyon, PR bulgusu yok
Zon-II evre 3 PR	Zon-II evre 2 PR	Zon-II gerileyen PR	Zon-III evre 2 veya 3 PR Zon-III'te gerileyen PR bulguları

ral retina vaskülarizasyonu tamamlanmaktadır. İç retina tabakalarının damar gelişiminde iki temel mekanizma rol oynar. Bunlardan ilki 'vaskulogenez' olarak adlandırılır ve 12-20. gestasyonel haftalarda beliren vasküler prekürsör hücreler vasıtası ile primitif vasküler kord yapıları meydana gelir. İkincil olarak ortaya çıkan mekanizma 'anjyogenez' olarak isimlendirilir ve önceden oluşan damarsal yapılardan yeni damar oluşum sürecini kapsar. Anjyogenez yaklaşık 17-40. gestasyonel haftalarda meydana gelir ve fizyolojik hipoksiye sekonder ortaya çıktığı düşünülen bu sürecin sonunda perifoveal damarlar, periferik retina damarları, derin retina katmanlarındaki damar pleksusu ve peripapiller radyal damarlar oluşur (7).

Patogenez: Faz-I PR (Vazo-Obliteratif Faz): Doğumdan itibaren yaklaşık 30. postmenstrüel haftaya kadarki sürede ortaya çıkar. Düşük O₂ miktarı (PaO₂=30-35 mmHg) olan intrauterin ortamdan yüksek O₂ konsantrasyonu (PaO₂=55-80 mmHg) olan dış ortama maruz kalan prematüre bebekte, fizyolojik hiperoksi sonucu VEGF düzeylerinde ani düşüş meydana gelir. Bunun sonucunda yeni damar oluşumu sekteye uğrar ve önceden var olan damarlarda da kontraksiyon ortaya çıkar. Bazı yazarlar VEGF düzeylerinde anlamlı düşüşün gözlemlendiği bu dönemde anti-VEGF tedavinin yapılmaması gerektiğini de vurgular (8). Ancak bu dönemin kapsadığı gestasyon haftası göz önünde bulundurulacak olursa, ilk muayene zamanının 31. postnatal hafta olarak kabul edildiği prematürelde bu yargı çok da anlam ifade etmemektedir.

Faz-II PR (Vazoproliferatif Faz): Postmenstrüel 31. haftadan 42. haftaya kadar olan süreci kapsar. Damar gelişimi bir önceki süreçte tamamlanamamış ve metabolik ihtiyacı artmış olan periferik retina, hipoksik hale gelir. Hipoksik retinadan kontrolsüz VEGF salınımı olur ve vasküler-avasküler retina sınırında anormal retina damarları belirir (neovaskülarizasyon). Bunun sonucunda klasik PR hastalığı (evre 1-3) oluşabilir veya özellikle posterior retinada bu durum agresif PR halini alabilir (8).

İNTRAVİTREAL anti-VEGF TEDAVİ

Prematüre retinopatisinde 'lazer fotokoagülasyon' güncel tedavi şekli olarak kabul görmüştür (9). Ancak bu tedavide retinanın büyük bir kısmı lazer ile ablate edilmekte ve damarların periferik ulaşması engellenmektedir. Son yıllarda uygulanan anti-VEGF tedavi ile doku açısından yıkıcı olan lazer tedavisine kıyasla, damarların retinanın uç kısımlarına kadar ilerlemesi sağlanmakta ve retinada kalıcı matürasyon başarılabilir. Oftalmoloji pratiğinde intravitreal anti-VEGF uygulamasında temelde iki ajan (bevacizumab ve ranibizumab) kullanılmaktadır. Bir çok retina hastalıkları (örn; retinal vasküler tıkanıklıklar, diabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu) tedavisinde bu ajanlar sık uygulanmaktadır. Ayrıca bevacizumab ülkemizde retina vasküler hastalıklar için off-label olarak kullanılmaktadır. Ancak "Sağlık Bakanlığı endikasyon dışı ilaç kullanım formu" çerçevesinde bevacizumab, PR'de tedavi amacı ile uygulanabilmektedir.

Bunlara ek olarak, 2013 yılı başında American Academy of Pediatrics ve American Academy of Pediatric Ophthalmology and Strabismus, PR takip ve tedavisi ile ilgili yayınladığı güncel rehberde, özellikle Zon I hastalık için ebeveynlerden yazılı ve sözlü onam alınarak intravitreal anti-VEGF tedavinin uygulanabileceği belirtilmiştir (6). VEGF, 1980 lere tanımlanmış ve 7 alt tipi (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, Plasental büyüme faktörü, VEGF-F) olduğu belirtilmiştir. Bu alt gruplardan VEGF-A, Human-VEGF olarakta bilinmektedir. VEGF-A'nın insanlarda içerdiği aminoasit sayısına göre tanımlanmış 9 izoformu (121, 145, 148, 162, 165, 165b, 183, 189, 206) vardır. Bunlar arasından orta aminoasit sayılı VEGF165 anjiogenezde büyük rol oynamaktadır. VEGF-A'nın vaskülojeniz, anjiogenez, lenfanjiogenez, endotel hücre büyümesi ve devamlılığı, proenflamatuar, nöroprotektif gibi etkileri gösterilmiştir (10, 11). VEGF-A döngüsünü değişik basamaklarda bloke eden farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir. Hücre dışı VEGF

inhibisyonu yapan bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib sodyum ve aflibercept bulunmaktadır. Günümüzde bevacizumab ve ranibizumab sıklıkla kullanılmakta olan ajanlardır. Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., San Francisco, CA) klinik olarak kullanıma giren ilk anti-anjiyojeniktir. Bevacizumab 140 kDa ağırlığında rekombinant insan monoklonal antikordur ve VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanarak inhibisyon yapar. Metastatik kolon kanserinde kullanılan bu ilaç oftalmolojide off-label olarak kullanılmaktadır. Ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc., San Francisco, CA) 48 kDa ağırlığında rekombinant bir monoklonal antikor parçasıdır ve VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanarak inhibisyon yapar. Oftalmolojide ranibizumab neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), diyabetik maküla ödemi ve retinal ven tıkanıklığı tedavisinde FDA ve Sağlık Bakanlığı onayıyla kullanılmaktadır (12, 13).

Günümüzde anti-VEGF ilaç uygulamaları YBMD, diabetik retinopati, prematüre retinopatisi, vitreoretinal cerrahi öncesi, üveitler ve göz içi tümörlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İntravitreal olarak kullanılan bu ilaçları oküler ve sistemik birtakım yan etkileri gösterilmiştir. Oküler yan etki olarak; endoftalmi, göz içi basınç artışı, retina pigment epitelyum yırtığı, konjonktival hemoraji, katarakt bildirilmiştir. Sistemik yan etkileri arasında ise sistemik kan basıncında artış, inme, miyokard enfarktüsü, tromboembolik olaylar, deri reaksiyonları, nefropati vakaları bildirilmiştir. Bu yan etkiler daha çok erişkinlerde bildirilmiş olup pediatrik grupta lokal ve sistemik yan etkilerle ilgili yeterli yayın bulunmamaktadır. Erişkin gruptaki sistemik yan etkilerinde vaka azlığı dolayısıyla nedensellik ilişkisini kuvvetlendirecek büyük serili çalışmalar yoktur. Literatüre bakıldığında bevacizumabın sistemik yan etkilerinin ranibizumaba göre daha fazla olduğu görülmektedir. Bu durumun bevacizumabın yarılanma ömrünün uzunluğu ve molekül yapısıyla ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada da YBMD tedavisinde iki ilaç arasında etkinlik ve komplikasyonlar yönünden anlamlı bir fark çıkmamıştır (14-16). Anti-VEGF tedavi özellikle agresif ve ağır seyirli PR vakalarında yüz güldürücü sonuçlar ortaya koymaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda, bu tip olgularda anti-VEGF tedavinin tek başına veya lazer tedavisi ile kombine şekilde kullanımının anatomik başarısının çok yüksek olduğu bildirilmiştir (17, 18). Flöresein anjiyografi yardımı ile yapılan bazı çalışmalarda anti-VEGF tedavinin güvenilirliği ve etkinliği daha etkin bir şekilde ortaya konmuştur. Her ne kadar an-

ti-VEGF tedavinin patogeneizde yer alan vazo-obliteratif fazda oluşan hasara etkisi olmasa da, lazer tedavisine kıyasla periferik retina ve özellikle makula gelişimine daha olumlu katkı yaptığı bu çalışmalarda gösterilmiştir (19). Özellikle şiddetli Zon I PR tedavisinde yapılan lazer ablasyondan sonra sık görülen kistoid makuler ödem, anti-VEGF tedavi sonrası gözlenmemektedir (20).

Özellikle Zon I PR olgularında anti-VEGF tedavinin önemi daha çok ortaya çıkmaktadır. Bu olgulara şayet lazer tedavisi uygulanırsa, ablasyon ile destrükte edilecek retina alanı fazla olmaktadır. Ayrıca Zon II PR vakalarına kıyasla bu olgularda lazer tedavisi sonrası anatomik ve fonksiyonel başarı daha düşük oranda olmaktadır. Ancak anti-VEGF tedavi (yalnız başına ya da lazer tedavisi ile kombine olarak) ile Zon I PR vakalarında çok olumlu sonuçlar ortaya konulmuştur (17, 21, 22). Anti-VEGF tedavi etkinliğinin değerlendirildiği geniş vaka serili en önemli çalışma olan BEAT-ROP çalışmasında, Zon II PR vakalarına kıyasla özellikle Zon I evre 3+ PR vakalarında anti-VEGF tedavi etkinliğinin lazer tedavisine oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (23). Anti-VEGF tedavinin başarısı ile ilgili literatürde pek çok yayın mevcuttur. Wu ve ark. nin yapmış oldukları çalışmada 162 yüksek riskli eşik öncesi PR olan gözlere anti-VEGF enjeksiyon uygulanmış, 14 gözde ilave lazer gereksinimi olmuş ve çalışma sonunda % 2 oranında retina dekolmanı görülmüştür (24). Bir başka çalışmada ise, Evre 3, evre 4A ve evre 5 olan 49 hastanın 27 gözüne uygulanan bevacizumab tedavisinden sonra evre 3 olan gözlerin % 90'ında tek doz enjeksiyon ile hastalıkta gerileme gözlenmiştir. Evre 3 olan diğer 10 gözde ise ilave lazer tedavisi ile hastalıkta regresyon sağlanmıştır (25).

Burada göze çarpan özellikle hastalıkta ileri derecede bir progresyon yoksa bevacizumab tedavisi çok başarılı sonuçlar ortaya koymaktadır. Evre 4 veya evre 5'e ilerlemiş bir PR olgusunda bevacizumab etkinliği çok fazla olmamaktadır. Cerrahi gerektiren bu olgularda bevacizumab tedavisi aktif neovasküler yapıları geriletmek amacı ile preoperatif hazırlık amacı ile uygulanmaktadır (26). Ayrıca Anti-VEGF tedavi sonrası, lazer tedavisine kıyasla daha az oranda myopi görülmesi de tedavi lehine bir avantaj olarak sayılabilir. Lazer tedavisi sonrası erken ve geç dönemde myopi sıklığında artış literatürde çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Harder ve ark. nin çalışmasında, eşik PR olgularında anti-VEGF tedaviden sonra lazer tedavisi uygulanan olgulara kıyasla 1 yıl sonunda daha az oranda myopizasyon ve astigmatizma

gözlenmiştir (27). Kliniğimizde kendi rutini-mizde anti-VEGF tedavi uygulanan olguların takibinde, biz de daha az oranda myopi göz-lemlemekteyiz. Ancak ambliyopi ve az görme oluşumunda temel teşkil eden anizometri, anti-VEGF tedavi uygulanan çocuklarda ayrıca dikkat edilmesi gereken bir diğer konudur.

Literatürde tedavi dozu ve ilacın prematüre bebekte olası sistemik yan etkileri de ayrı bir tartışma konusudur. Yapılan çalışmalarda intravitreal anti-VEGF tedavi uygulanan olgular-da ilacın sistemik dolaşıma geçtiği gösterilmiş olup, bu durumun dolaşımdaki VEGF düzeyinde düşüklüğe neden olabileceği ve ilacın potansiyel yan etkilere sebep olabileceği vurgulanmıştır. Ancak sistemik yan etki ile alakalı olarak somut bir çalışma ortaya konulmamıştır (28). İlaça ait en sık görülebilecek yan etkiler olarak tromboz, gastrointestinal kanamalar ve hipertansiyon olarak belirtilmiştir. Ancak hiçbir çalışmada PR tedavisinde uygulanan anti-VEGF enjeksiyonlarından sonra bu tür yan etkilerden bahsedilmemiştir. Anti-VEGF tedavide tartışma konusu olan bir diğer husus da hangi dozda ilacın enjekte edilmesi gereğidir. Literatürde değişik dozlarda tedavi uygulaması bildirilmiştir (1.25 mg, 0.625 mg, 0.375 mg gibi). Bu konuda yapılan çalışmalarda düşük veya yüksek doz ilaç uygulamalarından sonra tedavi etkinliği yönünden herhangi bir fark görülmemiştir. Düşük doz uygulamaların özellikle potansiyel sistemik yan etkileri en aza indirmeye açısından daha uygun olduğu mevcut çalışmalarda öngörülmüştür (29). Prematüre retinopatisine yönelik intravitreal uygulamalarda görülebilecek en tehlikeli komplikasyonlar arasında endoftalmi ve katarakt oluşumu sayılabilir. İşlem, ofis veya ameliyathane şartlarında uygulanabilmektedir ancak muhakkak steril şartlarda uygulanmalıdır. Aksi takdirde meydana gelebilecek bir göz içi enfeksiyon sonucu göz kaybı ile sonuçlanabilecek durumlar ortaya çıkabilmektedir.

İşlem ile alakalı bir başka dikkat edilmesi gereken husus da enjeksiyon esnasında kristalin lensi korumaktır. İğne ucunun lense değmemesi sağlanmalıdır. İnfant lensinin erişkin lensine göre daha sferik oluşu ve enjeksiyon sahasının limbusta daha yakın olmasından ötürü iatrojenik katarakt riski erişkinlere göre daha yüksek orandadır. Prematüre bir infantta intravitreal tedavi uygulanırken lense değilmemeye çalışılmalı, erişkinde limbustan 3-3.5 mm mesafeden yapılan intravitreal enjeksiyon prematüre bebekte 1 veya 1.5 mm mesafeden uygulanmalıdır. Ayrıca göz içine girdikten hemen sonra iğne ucu posteriora doğru yönlendirilmelidir. Bu şekilde katarakt oluşum riski ve lens dislokasyonu gibi du-

rumlar önlenecektir (7). Tedavi uygulamasında gözlenebilecek diğer komplikasyonlar arasında retina dekolmanı, lokalize koroid inkarserasyonu ve vitre hemorajisi gibi durumlar sayılabilir. Prematüre retinopatisinde anti-VEGF tedavi olarak temel anlamda bevacizumab uygulanmaktadır ancak ranibizumab tedavisi ile ilgili olarak da literatürde çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar daha çok olgu sunumlarından teşkil olup, klinik anlamda daha verimli sonuçlar ortaya koymak açısından prospektif ve kontrollü çalışmalar gerekmektedir (30, 31). Ülkemizde yaygın olarak kullanımı bir kaç merkezde mevcut olan bu tedavi şekli, hastanemiz yeni doğan yoğun bakım ünitesinde takipli tedavi gerektiren PR olgularında kullanılmaktadır. Kliniğimizde son 2 yıldır uygulanmaya başlanılan intravitreal anti-VEGF tedaviden agresif PR olguları da dahil olmak üzere, PR'nin tüm formlarında çok etkin yanıt almaktayız. Belirtilen zaman zarfında sadece Zeynep Kamil Hastanesi Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesinde takipli hem eşik hem eşik öncesi hem de agresif formları da dahil tedavi gerektiren yaklaşık 40 PR'li olguya uygulanan anti-VEGF tedavi ile tüm olgularda retina vaskülarizasyonu başarılı bir şekilde sağlanmıştır (32).

Sonuç olarak özellikle aşırı prematüreler olmak üzere, uygun tarama ve takip prosedürleri ile PR tedavisinde intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu, rutin uygulamamız da dahil olmak üzere çok başarılı sonuçlar ortaya koymaktadır. Gelecek yıllarda bu tedavi şeklinin PR tedavisinde primer tedavi olarak kullanılmaya başlanacağını öngörmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Miller MM, Revenis ME, Lai MM, Meleth AD, Jeffress ES, Carrera A, et al. Risk and clinical course of retinopathy of prematurity in 78 infants of gestational age 22-25 weeks. *JAAPOS*. 2014;18(3):266-70.
2. Günay M, Topçuoğlu S, Çelik G, Gürsoy T. Prematüre retinopatisi: Sıklık azalıyor mu? *Zeynep Kamil Tip Bult*. 2013;44(4):214-20.
3. Terry TL. Retrolental fibroplasia. *Adv Pediatr*. 1948;3(1):55-67.
4. 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.
5. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1684-94.

6. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1): 189 - 95.
7. Mintz-Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. *Early Hum Dev*. 2012;88(12):937-41.
8. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaelli G, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):2-20.
9. Jordan CO. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(3):567-577.
10. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):331-71.
11. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6): 669-76.
12. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1542-47.
13. Karaçorlu M, Karaçorlu SA, Özdemir H. Yaşla bağlı maküla dejenerasyonu ve Anti-VEGF tedavisi. *Göz Hastalıkları ve Anti-VEGF Tedavisi*. 1. Baskı. İstanbul: ADARE Yayıncılık; 2010. p.65-129.
14. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin*. 2007;47:117-137.
15. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007; 114 (12): 2179 - 82.
16. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two year results. *Ophthalmology* 2012; 119(7): 1388 - 98.
17. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2010; 30(4): 24-31.
18. Kim J, Kim SJ, Chang YS, Park WS. Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity. *Retina*. 2014; 34 (1): 77 - 82.
19. Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre GI, Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-VEGF therapy. *J AAPOS*. 2014;18(2):120-3.
20. Maldonado RS, O'Connell R, Ascher SB, Sarin N, Freedman SF, Wallace DK, et al. Spectral-domain optical coherence tomographic assessment of severity of cystoid macular edema in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130(5): 569-78.
21. Hosseini H, Khalili MR, Nowroozizadeh S. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina*. 2009;29(4):562-64.
22. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27(6):623-27.
23. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-15.
24. 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):150-58.
25. 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):176-83.
26. Kychenthal A, Dorta P. Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010;30(4):32-6.
27. 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):1119-24.
28. 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):327-33.
29. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:577-81.
30. Lin CJ, Chen SN, Hwang JF. Intravitreal ranibizumab as salvage therapy in an extremely low-birth-weight infant with rush type retinopathy of prematurity. *Oman J Ophthalmol*. 2012;5(3):184-86.
31. Castellanos MA, Schwartz S, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(7): 816-19.
32. Sancak S, Günay M, Gürsoy T, Karatekin G, Ovalı HF. Prematürite retinopatisinde intravitreal bevacizumab deneyimimiz. *UNEO-21, Antalya. Poster bildiriler*; s:205.