

# Prematüre Retinopatisi Tedavisi

## *Management of Retinopathy of Prematurity*

*Nazmiye EROL<sup>1</sup>*

### ÖZ

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre bebeklerde körlüğe yol açabilen bir hastalıktır. Prematüre bebeklerin yaşama şansları giderek artmaktadır. Bu bebeklerde görmenin korunması ve komplikasyonların azalması için, riskli hastaların zamanında ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Bu derleminin amacı ROP ile ilgili literatür bilgilerine dayanarak, güncel tedavi seçeneklerine genel bir bakış sağlamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-VEGF, bevacizumab, lazer fotokoagülasyon, prematürite retinopatisi, vitrektomi.

### SUMMARY

Retinopathy of prematurity (ROP) is a potentially blinding disorder of premature infants. With the increasing survival of premature infants, it is important to treat at-risk patients in a timely manner to preserve their visual function and reduce complications. The purpose of this review is to provide an overview of the recent literature on ROP with a special focus on recent advances in treatment options.

**Key Words:** Anti-VEGF, bevacizumab, laser photocoagulation, retinopathy of prematurity, vitrectomy.

### GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (Retinopathy of Prematurity-ROP), prematüre bebeklerde ciddi görme kaybı ve körlüğe neden olabilen bir hastalıktır. Yeni doğan bebeklerin bakımında teknolojik olanakların ve tedavi seçeneklerinin artması ile daha küçük ve daha düşük doğum ağırlıklı bebekler yaşatılabilir hale gelmiştir. Etkin tarama ve tedavi olanaklarına rağmen bu bebeklerde ROP ciddi bir görme kaybı nedeni olabilmektedir.

ROP tedavisinin amacı; anormal damar büyümesini en az komplikasyonla, hızlı ve etkili bir biçimde geriletmek, retinanın yatışık kalmasını, normal anatomik ve duyuşal görme gelişimini sağlamaktır. ROP'un zamanında tedavi edilebilmesi için belirlenen sınıflandırma ve tedavi kriterleri aşağıda özetlenmiştir.

1. M.D. Professor, Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Eskisehir/TURKEY  
EROL N., nazmiyeerol@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 03.11.2014  
Kabul Tarihi - Accepted: 07.11.2014  
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:103-112

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:  
M.D. Professor, Nazmiye EROL  
Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Eskisehir/TURKEY

Phone: +90 505 523 92 84  
E-Mail: nazmiyeerol@hotmail.com

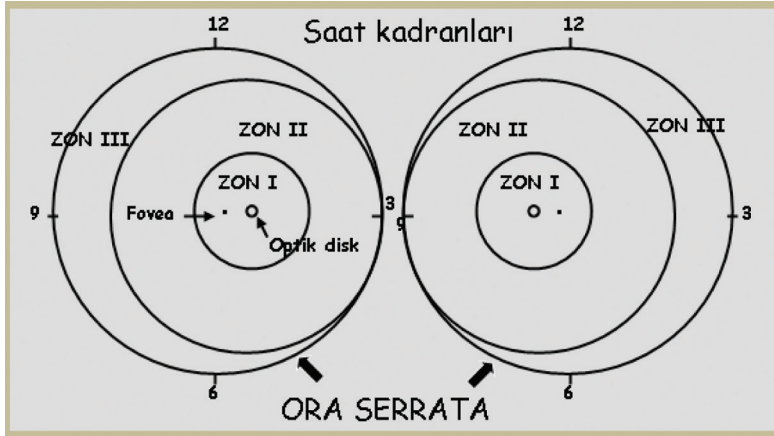
## ROP'UN SINIFLANDIRILMASI

Prematüre bebeklerin tarama, takip ve tedavisini objektif bir şekilde yapabilmek için ROP ilk kez 1984 yılında uluslararası ROP sınıflandırması yapılmıştır.<sup>1</sup> Retinadaki lezyonların yerleşimini belirlemek için retina zonlara ayrılmıştır, vasküler avasküler retina sınırında hastalığın şiddeti evrelendirilmiş ve hastalığın retinadaki yaygınlığı saat kadranları ile ifade edilmiştir. Sınıflandırma daha sonra geliştirilmiş 1987 ve 2005'de yeniden değerlendirilmiştir.<sup>2</sup>

**1. Retina zonları:** Retina, optik siniri merkez alan 3 zona ayrılmaktadır (Şekil 1).

**a) Zon 1:** Optik sinirin merkezde olduğu, çapı optik sinir ile fovea arasındaki mesafenin 2 katı olan dairedir. Optik diskin merkezde olduğu 600'lik bir alanı kapsar. Ancak prematüre bebeklerin çoğunda foveaya ait ışık refleksi görülmez.<sup>3</sup> Bu nedenle foveanın yerini görmek zordur. Pratik olarak, indirekt oftalmoskopi ile muayene sırasında 25 ya da 28 dioptrilik lens kullanıldığında, optik diskin nazalinin lens alanındaki görüntünün kenarına denk düşürüldüğü alan zon 1'i ifade etmektedir (Resim 1).

Zon I de iki bölüme ayrılır. Eğer damarlar optik diskle fovea arasında uzanıyorsa posteriyor zon I, foveayı geçmişse anteriyor zon II olarak isimlendirilir.<sup>4</sup> Bu ayırım özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir.<sup>4,5</sup>



Şekil 1: Retina zonları.

**b) Zon II:** Merkezinde zon I'in olduğu, nazalde ora serrataya uzanan dairesel alandır.

**c) Zon III:** Temporalde zon II dışında kalan yarımay şeklindeki alandır. Zon 3 tanımlamasını yapabilmek için retina damarlanmasının, nazal ora serrata bölgesinde 2 saat kadranından fazla alanda tamamlandığını görmek gereklidir.

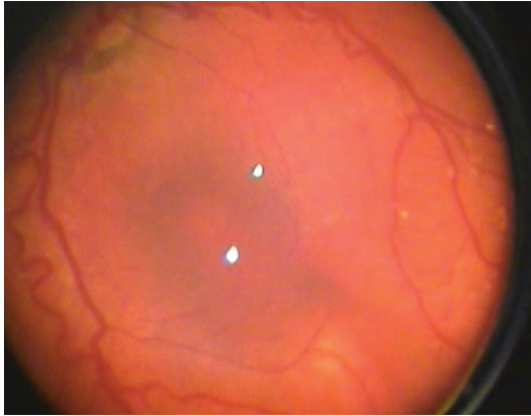
**2. Plus (artı hastalık):** Retinanın en az iki kadranında venlerde genişleme ve arteriyollerde kıvrım artışının olmasıdır (Resim 2). '+' işareti ile gösterilir. Ridge ve neovasküler damarlar da oluşan şant ile VEGF'in damarlar üzerine olan etkisi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Şiddetli vakalarda ayrıca iris damarlarında dolgunluk, pupillanın genişlememesi ve vitreus bulanıklığı görülebilir. ROP'un şiddetinin, tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesinde çok önemlidir.

**Preplus hastalık:** Retina damarlarının normal olmadığı ancak plus hastalık denecek kadar değişiklik göstermediği durumdur (Resim 3).

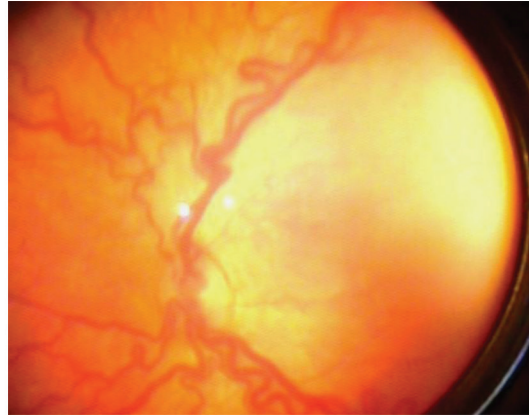
### 3. Evrelendirme (Resim 4)

Prematüre bebeklerde retina damarlanması tamamlanmamıştır ve immatür retina olarak adlandırılır. ROP gelişiminde retinada görülen anormallikler vaskülarize olmuş retina ile avasküler retina arasındaki sınırda görülür.

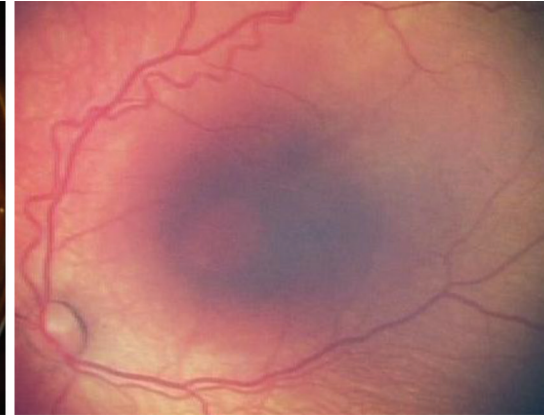
- **Evre 1:** Vaskülarize-avaskülarize retina arasında beyazımsı, retinadan kabarıklık göstermeyen demarkasyon çizgisinin varlığı
- **Evre 2:** Demarkasyon çizgisinin volüm kazanarak, retina yüzeyinden kabarılaşması (ridge oluşumu)
- **Evre 3:** Ridge'den vitreusa doğru uzanan ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon ve neovaskülarizasyonların gelişimi. Zon I olgularında neovaskülarizasyonlar vitreusa doğru uzanmak yerine, retina yüzeyinde yatay olarak gelişebilir.
- **Evre 4:** Parsiyel traksiyonel retina dekolmanı gelişimi
- o **Evre 4A:** Makulanın tutulmadığı traksiyonel retina dekolmanı
- o **Evre 4B:** Makulanın tutulduğu traksiyonel retina dekolmanı



**Resim 1:** 28 dioptrilik lensle klinik olarak zon I'in görünümü.



**Resim 2:** Plus (+) hastalık.



**Resim 3:** Preplus.

#### • Evre 5: Total retina dekolmanı

VEGF'in damar geçirgenliğini arttırması nedeniyle özellikle ridge'e yakın alanlarda eksüdatif retina dekolmanı görülebilir. Lazer ya da kriyo tedavisinden sonra kendi kendine gerileyebilen eksüdatif retina dekolmanı gelişebilir.<sup>6</sup>

Bir gözde farklı retina kadranslarında farklı evreler söz konusu ise bu gözde evrelendirme en ileri olan evreye göre yapılır.

**Agresif posteriyor ROP (AP-ROP):** Daha az sıklıkla görülen ve ROP'un hızlı progresyon gösteren şiddetli formudur. Yerleşim yeri olarak Zon I ve porterior zon II'de yer alır. Dört kadranda şiddetli plus görünümü ve retina içi şantların gelişimi nedeniyle arka kutupta oldukça karmaşık görülen bir damar yapısı vardır, arter-ven ayrımı yapılamayabilir (Resim 5). Vas-küler-avasküler retina sınırında retina yüzeyine yayılan düz neovaskülarizasyonlar ve kanamalar olabilir. Hastalık klasik sınıflamadaki gibi evre 1'den evre 5'e ilerlemez. Belirgin bir demarkasyon hattı ve ridge görünümü olmadan neovaskülarizasyonlar ve ardından da retina dekolmanı gelişebilir.<sup>1</sup>

#### 4. Eşik ve eşik öncesi ROP

• **Eşik ROP:** ROP tedavisinin endikasyonları ve zamanlaması ile ilgili tedavi protokolü, çok merkezli bir çalışma (The Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity-CRYO-ROP) ile belirlenmiştir.<sup>7</sup> Bu çalışmaya göre eşik öncesi ROP (pre-threshold) ve eşik ROP (threshold) tanımlaması ya-

pılmış ve eşik ROP olgularına tedavi önerilmiştir. Buna göre aşağıdaki kriterleri içeren gözler eşik ROP olarak değerlendirilmektedir:

o Zon I ya da Zon II'de evre 3

o Ardı ardına 5 saat kadranı ya da farklı kadranslarda toplam 8 saat kadranı evre 3

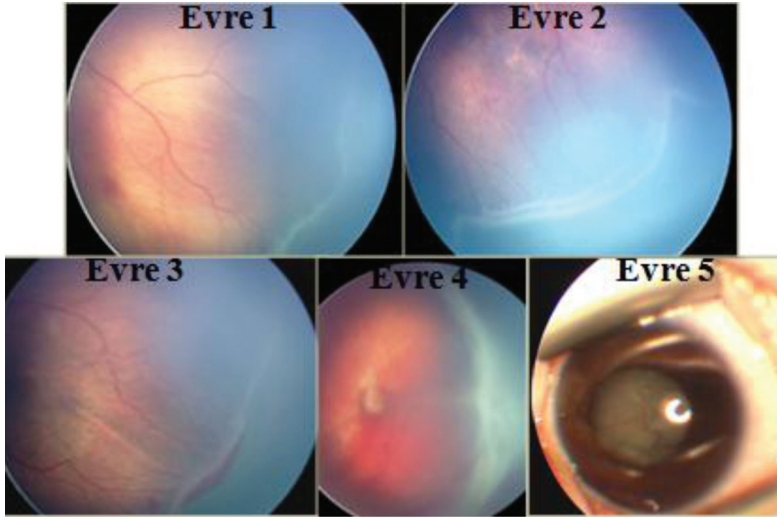
o Plus (artı) hastalık

• **Eşik Öncesi ROP:** Prematüre retinopatisinin erken tedavisi çalışması (Early Treatment of Retinopathy of Prematurity-ETROP) ile tedavi protokolü yeniden düzenlenmiştir.<sup>8</sup> Bu çalışmada kriyo tedavisi yerine indirekt lazer tedavisi uygulanmış ve eşik ROP gelişimi beklenmeden eşik öncesi dönemde tedavi uygulandığında anatomik ve fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir. Tedavi sonrasında inflamasyon daha az olmaktadır. Ayrıca zon I ROP'lu olgularda lazer tedavisinin çok daha etkili olduğu görülmüştür. Çalışmaya göre eşik öncesi ROP, hastalığın retinada anatomik ve fonksiyonel olarak olumsuz sonuç oluşturma riskine göre tip 1 ve tip 2 olarak ayrılmıştır. Günümüzde güncel ROP tedavisinde bu kriterler göz önüne alınmaktadır.

#### o Tip 1: Yüksek riskli eşik öncesi

Zon I: Plus varsa tüm evrelerde lazer yapılmalı (evre 1-3)

Zon I: Plus yoksa, evre 3'e lazer yapılmalı



**Resim 4:** ROP'un evrelendirilmesi.

Zon II: Plus varsa, evre 2 ve evre 3'e lazer yapılmalı

#### o Tip 2: Düşük riskli eşik öncesi

Zon I: Plus yok, evre 1 ya da evre 2 ya da

Zon II: Plus yok, evre 3

Zon I'de tip 1 yüksek riskli eşik öncesi gözler tedavi edilmediğinde 1 hafta içinde eşik düzeyine ilerlemektedir<sup>3</sup>. Zon I'de retina yüzeyindeki ince neovaskülarizasyonlar muayene sırasında gözden kaçabilir.<sup>5,9</sup> Zon I'li gözler çoğunlukla iki taraflı simetrik olarak görülür.<sup>3</sup> Zon II'li gözlerde iki göz arasında asimetri görülebilir.<sup>9</sup>

### ROP TEDAVİSİ

Prematüre doğan bebeklerde pupillanın genişletilerek indirekt oftalmoskopi ile retina muayenesi yapılmasının amacı, tedavi endikasyonuna giren tip 1 eşik öncesi gözleri tedavi etmek ve tedavi endikasyonuna girmeyen tip 2 eşik öncesi gözleri de tedavi gerekip gerekmeyeceği yönünden belli aralıklarla takip etmektir.

Muayene sırasında spekulum ya da indentör ile göze fazla basınç uygulanırsa arteriyoller ve venüller basınç nedeniyle daralarak plus hastalık ve neovaskülarizasyon değerlendirilmesi

güçleşebilir. Retina değerlendirmesi sırasında damarlar optik diskten çıkışlarından itibaren periferde doğru takip edilmelidir. Özellikle pigmentin çok az olduğu olgularda görülebilen büyük koroid damarları, yanlışlıkla retina damarı gibi değerlendirilebilir (Resim 6). ROP tedavisinde güncel olarak uygulanan tedaviler, ROP'un evresine ve şiddetine göre değişebilmektedir. Uygulanabilecek tedaviler; lazer tedavisi, anti VEGF tedaviler ve cerrahi tedavidir.

#### Lazer Tedavisi

ETROP çalışmasında 26 merkezin katılımıyla 401 bebeğin değerlendirilmesi sonucunda, eşik öncesi yüksek riskli olarak kabul edilen tip 1 gözlere yapılan indirekt diod lazer tedavisinin, eşik ROP'ta yapılan tedaviye göre hem anatomik hem de fonksiyonel sonuçlarının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Tip 1 gözleri içeren erken tedavi grubunda 9. ayda olumsuz sonuç görülme sıklığı %14.3 iken, eşik ROP'da bu oran %19.8 olarak bildirilmiştir.<sup>8</sup>

ROP'un erken tedavisi çalışması eşik ROP tedavisiyle, eşik öncesi tip 1 gözlerin erken tedavisinin 6 yaş civarında son görme keskinliğine etkisini değerlendirmiştir.<sup>10</sup> Erken tedavi edilen tip 1 gözlerin 6 yaşında hem anatomik olarak hem de görme keskinliği bakımından daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Tip 2 gözler için aynı sonuçlar elde edilememiştir. Tip 2 gözlerin %52'sinin regrese olduğu ve tedavi gerektirmediği ancak bu gözlerin yakın takip gerektirdiği belirtilmiştir. Christiansen ve ark tip 2 ROP'lu gözlerin %22'sinin tip 1 ROP'a ilerlediğini ve bu ilerlemenin en çok postmenstrual olarak 33-36 haftalar arasında olduğunu bildirmişlerdir.<sup>11</sup>

Lazer tedavisinde, güncel tedavi kriterleri; tedavi endikasyonu koyulduktan sonra 72 saat içinde tip 1 gözlere indirekt lazer tedavisi uygulamasıdır.<sup>12</sup>

#### Tedavi Prensipleri

Lazer tedavisi lokal (yeni doğan ve anestezi uzmanları eşliğinde) ya da genel anestezi ile yapılabilir. İndirekt lazer tedavisinde diod lazer (810), 532 nm yeşil lazere (520) tercih edilir. Çünkü yeşil lazer, dalga boyuna bağlı olarak tunika vasküloza lentis varlığında hemoglobin tarafından absorbe edilir, ortaya çıkan ısı katarakt gelişimine neden olabilir.<sup>13,14</sup> Lazer tedavisinden sonra topikal steroid ve sikloplejik damlalar 1 hafta süreyle kullanılır.

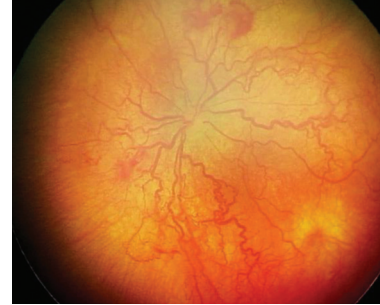
Tedavi; avasküler retinanın, vasküler retina sınırına kadar koagüle edilmesi prensibine dayanır, kanamadan kaçınmak için sınıra tedavi uygulanmamalıdır. İndirekt lazer uygulaması, ridge'e bitişik şekilde ve spotlar arasında ¼ spot büyüklüğü mesafe bırakacak şekilde (bitişige yakın) yapılır. Perifere git-tikçe spot araları biraz daha açılabilir (1/2-1 spot). Avasküler retinanın genişliğine ve uygulamada kullanılan lensin büyütme gücüne göre 600-2000 ya da 2000'den fazla lazer spotu gerekebilir.<sup>13,15,16</sup> Lazer spotlarının birbirine çok yakın tarzda uygulanması ön segment iskemisi ve ftizisle sonuçlanabilir. Ön segment iskemisinden kaçınmak için retinada uzun silier arterlerin yerleşim yeri olan 3-9 yatay meridyende, lazer spot aralarının biraz daha açık uygulanması önerilmektedir<sup>17</sup> (Resim).

Hastaya bir kez lazer uygulandıktan sonra retina, plus hastalık, neovaskülarizasyonlar ve ridge kabarıklığının gerilemesini görmek için takip edilmelidir. Eğer gerileme olmuyorsa, retinada tüm kadrantlarda lazer yapılmamış boş alanların olup olmadığı dikkatlice değerlendirilmeli, boş alanlar varsa ek lazer tedavisi yapılmalıdır. Lazer tedavisine rağmen belirgin gerileme olmayan ve lazer yapılacak boş retina bölgesi olmayan olgularda ridge'nin gerisine diod lazer uygulamasının etkili olabileceği ifade edilmektedir.<sup>18</sup> Ridge kabarıklığının 6 saat ve daha fazla kadranda olması, plus hastalığın devam etmesi ya da vitreus bulanıklığı retina dekolmanı gelişimi için risk faktörleridir.<sup>19</sup>

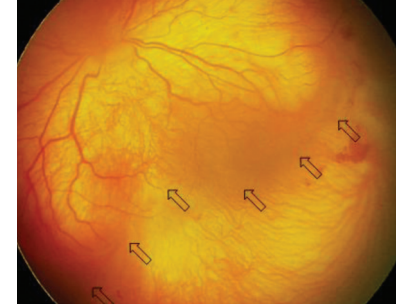
Agresif posteriyör ROP'lu (APROP) olgularda lazer tedavisi iki şekilde yapılabilir.<sup>20</sup>

1. Lazer spotları tüm avasküler retinaya ve düz (flat) neovaskülarizasyonların altında kalan retinaya uygulanır. Düz retina neovaskülarizasyonlarının üzerinden retinaya lazer yapmak güçtür ve sıklıkla küçük punktat kanamalara neden olur. Ancak bu kanamalar, genellikle kendiliğinden kaybolur.

2. Lazer tedavisi iki ayrı seansta uygulanır. İlk seansta lazer spotları retina periferinden başlayarak düz retina neovaskülarizasyonlarına kadar uygulanır. Daha sonra (5 ya da 7 gün sonra) ikinci seansta gerilemiş neovaskülarizasyonların açığa çıkardığı avasküler retinaya lazer uygulanır. İkinci seçenek, daha etkili olabileceği bildirilen bir uygulamadır.<sup>20</sup> Ancak bu tedaviye rağmen de APROP olgularında retina dekolmanı gelişimi riski yüksektir.<sup>21</sup>



Resim 5: Agresif posteriyör ROP.



Resim 6: Zon I evre 3 olan bir olgu. Retina damarları zon I içinde sonlanmaktadır (siyah oklar). Pigment az olduğu için bu olguda koroid damarları retina damarı gibi değerlendirilebilir.

### Lazer Tedavisinin Komplikasyonları<sup>6,15,17,22,23</sup>

**Ön Segment Komplikasyonları:** Ön segment iskemisi, hipotoni, iris atrofisi, hifema, göziçi basıncı yüksekliği, katarakt, band keratopati, posteriyör sineşi.

**Arka Segment Komplikasyonları:** Yetersiz tedavi retinopatinin ilerlemesine neden olur. Aşırı tedavi ise eksüdatif retina dekolmanı ve koroid hemorajisine neden olabilir. İntravitreal kanama yüksek riskli hastalarda (özellikle zon I ve posteriyör zon II olgularında) kötü prognoz işaretidir.

Zon I ROP olgularının genellikle doğum haftası düşüktür ve göz yapıları tam olgunlaşmadığı için miadında doğan bebeklerden farklılık gösterir.

- Ön arka aks uzunluğu 28. haftada 10-14 mm'dir.
- Tunika vasküloza lentis, postmenstrual 28 haftadan itibaren santralden başlayarak atrofiye olmaya başlar, genellikle 34. haftada tamamen atrofikleşir. Hyaloid arter 34. haftada gerilemeye başlar ve vitreus içinde beyaz ya da kırmızı bir band şeklinde görülebilir. Yüksek VEGF değerleri, normalde apoptozisle gerilemesi gereken tunika vasküloza lentis ve hyaloid arterin gerilemesini geciktirebilir.
- 30 haftadan daha küçük bebeklerde kornea daha kalın ve bulanık olabilir, 31. haftadan itibaren kornea çapında genişleme ile birlikte kornea kalınlığında da azalma ortaya çıkar.

- Vitreus bulanıklığı da genellikle doğumdan sonra 4-5 hafta içinde açılır. Bu faktörler erken dönemde hem muayenede retina değerlendirmesini hem de lazer tedavisini güçleştirebilir. Ayrıca pupillanın genişlememesi, iris damarlarındaki dolgunluk hem ROP evresinin ileri olduğunu gösterir, hem de lazer uygulamasını güçleştirir.<sup>24</sup>

### Lazer Tedavisinin Sonuçları

ETROP çalışmasında zamanında lazer tedavisi yapılmasına karşın gözlerin %12'sinde retina dekolmanı geliştiği görülmüştür.<sup>8</sup> ETROP çalışmasının 6 yıllık sonuçları değerlendirildiğinde zon I tip 1 gözlerin %30'dan fazlasında görme keskinliği 20/200 düzeyinde bulunmuştur ve %20'den fazlasında makula katlantısı gelişmiştir. Zon I şiddetli ROP olgularında lazer tedavisinin etkinliği zon II'li olgulara göre düşüktür.<sup>10</sup>

Agresif posteriyor ROP'da lazer tedavisinin başarı oranı %71.4 olarak bildirilmiştir.<sup>25</sup> Agresif posteriyor ROP'da zonlara göre lazer tedavisinin sonuçlarını değerlendiren başka bir çalışmada posteriyor zon II APROP olgularında başarı oranı %98 olarak değerlendirilmiştir.<sup>26</sup> Eşik anterior zon I APROP olgularında ise lazer tedavisinin başarı oranı %65-68 iken posteriyor zon I'lerde bu oran %0 olarak bulunmuştur.<sup>5,26</sup> Bu nedenle şiddetli zon I olgularında lazer tedavisine ek başka tedavi arayışlarına girilmiştir.

### Antianjiojenik Tedavi

ROP patogenezi araştırılan çalışmalar, ROP gelişiminde rol oynayan anjiojenik faktörlerin başında vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) geldiğini göstermektedir. Bazı klinik çalışmalarda vasküler olarak aktif ROP'lu hastaların vitreuslarında VEGF düzeylerinin belirgin derecede artmış olduğu saptanmıştır. VEGF dışında vitreusta, fibroblast büyüme faktörü (FGF), granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF), granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), eritropoetin, anjiopoetin, pigment epitel kaynaklı faktör düzeyleri de yüksek bulunmuştur.<sup>27-29</sup>

Vitreus içine anti-VEGF enjeksiyonu ilk kez 2007'de bildirilmiştir.<sup>30</sup> Daha çok olgu sunumu ve olgu serileri şeklinde yayınlar vardır. Bu yayınlarda değişik uygulamalar göze çarpmaktadır; monoterapi şeklinde, lazer tedavisine karşın ilerleme gösteren olgulara uygulama ya da lazer tedavisi ile kombine tedavi şeklindeki tedaviler görülmektedir, vitrektomi gerektiren olgular da ameliyattan önce de yapılabilir.<sup>31-35</sup>

İntravitreal anti-VEGF uygulaması ile ilgili ileriye dönük, kontrollü ve çok merkezli bir çalışma, BEAT ROP çalışmasıdır.<sup>32</sup> Bu çalışmada zon I ve posterior zon II'de evre 3 (artı hastalıkla birlikte) ROP olan 143 hastanın 286 gözü değerlendirmeye alınmış ve randomize olarak olguların bir kısmına bilateral intravitreal bevacizumab (0.625 mg/ 0.025 ml), diğer kısmına ise lazer tedavisi uygulanmıştır. Tedavinin primer amacı, postmenstruel 54. haftaya kadar yeniden tedavi gerektiren rekürrensi saptamaktır. Bevacizumab uygulanan grupta zon I olan olgularda ROP rekürrensi %6 iken, lazer grubunda %42 olarak saptanmıştır. Intravitreal bevacizumab monoterapisinin zon I olgularında lazere göre rekürrensi belirgin derecede azalttığı ancak bu etkinin zon II olgularında gösterilemediği belirtilmektedir. Bevacizumab enjeksiyonundan sonra periferde doğru normal retina damar gelişiminin devam ettiği, lazer tedavisi yapılan grupta periferik retinada kalıcı destrüktif değişikliklerin olduğu vurgulanmaktadır. Ancak takip süresi bevacizumab yapılan olguların periferik vaskülarizasyonlarının tamamlanmasını ve geç dönem nüksleri göstermesi bakımından yetersizdir.

Taywan'da yapılan bevacizumabın etkinliğinin değerlendirildiği, retrospektif bir çalışmada, 85 hastanın 162 gözü değerlendirilmiştir. Bu çalışmada %88 olguda tedavi sonrası düzelme görülmüş, geri kalan %12 olguya ek lazer tedavisi yapılmıştır. Olguların %2'inde dekolman gelişmiştir. Ancak bu çalışmada olguların çoğunluğunu zon II olgular oluşturmaktadır (%90 zon II, %10 zon I)<sup>36</sup>

### Anti-VEGF Tedavisi ile İlgili Sorunlar<sup>37-39</sup>

- **Zamanlama:** Çok erken yapılırsa normal vaskülarizasyonu etkileyebilir, geç yapılırsa da retina dekolmanına yol açabilir. 39 Transforming growth faktör beta (tGF-b) VEGF'nin doğal düzenleyicisidir. Postmenstruel 40. Haftaya yaklaşılrken endojen tGF-b üretimi artar böylece VEGF yapımı baskılanır. tGF-b aynı zamanda güçlü bir skar oluşturan faktördür ve ilerlemiş ROP'da skar gelişiminden sorumludur.<sup>40-41</sup>

- **Hangi Anti-VEGF:** Tedavide pegaptanib sodyum<sup>42</sup>, ranibizumab<sup>43</sup>, bevacizumab kullanılmıştır. Literatürde en çok kullanılan anti-VEGF bevacizumabtır.<sup>30-39</sup> Ancak yarı ömrünün uzunluğu, sistemik dolaşıma geçişi ve sistemik dolaşımdaki VEGF miktarını azaltması bevacizumabın dezavantajı gibi görünmektedir.<sup>44</sup>

• **Enjeksiyon Tekniği:** Prematürelde pars plana gelişmediği için intravitreal enjeksiyon tekniği erişkinlerden farklıdır. Enjeksiyon limbusun 0.5 mm gerisinden ve iğne ile skleradan görme aksına paralel olacak şekilde girilerek yapılmalıdır.

• **Takip Süresi:** Anti-VEGF'lerin etkisi geçici olduğundan enjeksiyondan sonra uzun süre takip gereklidir. Geç dönemde nöksler bildirilmiştir.<sup>45,46</sup> Tek doz bevacizumab enjeksiyonundan sonra düzelme görülen 10 olgunun 20 gözünün retina damar gelişiminin flöresein anjiyografi ile değerlendirildiği bir çalışmada 20 gözün 11'inde enjeksiyondan 27-224 hafta (ort 87.5 hf) sonra retina damarlanmasının tamamlanmadığı görülmüştür.<sup>47</sup> Bu 11 olgunun 9'unda vasküler-avasküler retina sınırında progresyon için risk faktörü olarak kabul edilen floresein sızıntısı görülmüştür. Ayrıca anti-VEGF'in etkisi geçtikten sonra ROP progresyonu devam edebilir ve olgularda ikinci bir ridge oluşumu görülebilir.<sup>48</sup> Lepore ve ark.,<sup>49</sup> bir gözüne lazer bir gözüne 0.5 mg bevacizumab yaptıkları olguların tedaviden 9 ay sonra floresein anjiyografilerini çekmişlerdir. On üç olgudan 1'i üç ay sonra ölmüş, lazer yapılan gözlerden birinde retina dekolmanı gelişmiştir. Kalan 23 gözde ROP regrese olmuştur. Bevacizumab yapılan gözlerin tamamında anjiyografide damarsal anormallikler görülmüştür (periferde geniş avasküler alanlar, damarlarda anormal dallanma ve şant gelişimi, arka kutupta hiperfloresan lezyonlar ve foveal avasküler zonun olmayışı gibi). Bu anormal lezyonlar lazer yapılan gözlerin çoğunda görülmemiştir.

• **Doz:** ROP tedavisinde anti VEGF'lerin etkin olduğu minimum doz bilinmemektedir. Yaygın olarak erişkin dozunun yarısı kullanılmaktadır (Bevacizumab için 0.625 mg). Daha düşük doz uygulamalar da vardır. Kim J ve ark.,<sup>34</sup> anterior zon I'li olgularda lazerle kombine 0.25 mg bevacizumab uygulamışlardır.<sup>34</sup> Arka kutuba zon I sınırı içine girmeden lazer tedavisi yaparak daha düşük dozda anti-VEGF'in kombine tedavide etkili olduğunu belirtmişlerdir.

**Sistemik Etki - Uzun Dönem Etki:** Bir çalışmada intravitreal bevacizumab yapıldıktan 1 hafta sonra bebeklerin serumlarında belirgin derecede bevacizumab artışı saptanmış, bu düzey 2. haftada en yüksek seviyeye ulaşmıştır ve kan VEGF düzeylerinde kontrol grubuna göre düşüş saptanmıştır.<sup>44</sup> Bir göze yapılan bevacizumabın diğer gözün ROP bulgularında da düzelme-yol açtığı gösterilmiştir.<sup>50</sup> Bu çalışmalar intravitreal olarak

uygulanan bevacizumabın sistemik dolaşıma geçtiğini ve kan VEGF düzeylerini azalttığını göstermektedir. VEGF düşüşünün erken dönemde olumsuz bir etkisi görülmemiştir ancak uzun dönem etkileri bilinmemektedir. BEAT ROP çalışmasında bebeklerin 7'si akciğer problemleri nedeniyle ölmüştür. Bunların 5'i bevacizumab grubunda, ikisi lazer tedavisi grubunda yer almaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.<sup>32</sup> AntiVEGF tedavinin beyin, akciğerler ve böbrekler üzerine uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Ayrıca görme prognozu ile ilgili de sonuçlar bildirilmemiştir.

• **Göze Ait Yan Etkiler:** Göze ait yan etkiler son derece az görülür. Vitreus içi kanama, preretinal kanama, katarakt, ekzotropya, eksüdatif RD, traksiyonel retina dekolmanı gelişimi bildirilmiştir.<sup>36,39,51</sup>

### ROP'un Cerrahi Tedavisi

ROP, zamanında ve uygun şekilde tedavi edilse bile retina dekolmanı gelişebilir. Hartnett ve ark., hastalığın evre 4'e ilerleyebileceğini gösteren belirtileri; devam eden vitreus bulanıklığı, 6 saat kadranı veya daha fazla ridge kabarıklığı ve iki ya da daha fazla kadranda artı hastalığın olması olarak bildirmiştir, tek başına neovaskülarizasyon varlığı retina dekolmanı için risk faktörü olarak görülmemektedir.<sup>19</sup> Coats ve ark., ise vitreus organizasyonu ve vitreus kanamasının retina dekolmanı gelişebileceğini gösteren belirtiler olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>52</sup> Retina dekolmanı gelişimi postmenstruel olarak 36-47 haftalar arasında olmaktadır (41. haftada pik yapmaktadır).<sup>20,53</sup>

### Vitrektomi

Evre 4A ROP, sıklıkla anatomik ve fonksiyonel prognozu kötü olan evre 4B/5'e ilerler. Bu nedenle evre 4A, evre 4B'ye ilerlemeden ameliyat edilmelidir.<sup>53</sup> Evre 4A'lı olgularda, makula tutulumu olmadığından ameliyatla retina yatışıklığı sağlandığında görme prognozunun iyi olma olasılığı yüksektir. Eğer ameliyat sırasında lens korunabilirse ameliyat sonrasında anizometriye bağlı ambliyopi riski azalmaktadır. Bu nedenle lensi koruyarak yapılan vitrektomi evre 4A'lı olgularda ilk tedavi seçeneğidir.<sup>53</sup> Retina-lens temasının 6 saat kadranından az olduğu olgularda lens korumalı vitrektominin yapılabileceği bildirilmektedir.<sup>54</sup> Cerrahide ridge'den çeşitli yönlere (lens, ora serrata, optik disk, ridge) uzanan traksiyonları ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır. Tüm traksiyonlar ortadan

kaldırıldığında retinanın yatışma oranı deneyimli cerrahların elinde %90'lara çıkabilmektedir.<sup>53</sup> Cerrahi sonrası görme ile ilgili değişik sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada, ameliyattan sonra %48 olguda görme keskinliğinin 20/40'ın üzerinde olduğu gösterilmiştir.<sup>55</sup>

Cerrahi uygulanacak evre 4A'lı gözlerde eğer daha önce lazer tedavisi yapılmışsa vitrektomi zamanı genellikle 38-42 haftalar arasındadır.<sup>55</sup> Vasküler olarak aktif gözlerde vitrektomi sırasında kanama olabileceği için ameliyattan önce gözün vasküler olarak sakin olmasını sağlamak gereklidir. Bunun için retinada lazer yapılmamış boş alanlar varsa ameliyattan önce lazer tedavisi yapmak, vasküler aktiviteyi azaltır.<sup>55</sup> Ameliyattan önce intravitreal anti-VEGF uygulamasının da vasküler aktiviteyi azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>31</sup> Ancak yapılan anti-VEGF proliferatif membranlarda kontraksiyona neden olarak dekolmanın daha kötüye gidişine de neden olabilir.

Özellikle APROP'lu olgularda erken dönemde yapılan vitrektominin retina dekolmanı gelişimini engellemede etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>56</sup> Nishina ve ark.,<sup>57</sup> erken vitrektomi ile fibrovasküler doku çevresindeki vitreusun çıkarılmasının vasküler aktiviteyi belirgin olarak azalttığını fundus floresein anjiyografisi ile göstermişlerdir. Ancak bu gözlerde ameliyattan sonra fibrovasküler doku gelişimi devam edebilmektedir. Yokoi ve ark.,<sup>58</sup> vitrektomiden önce avasküler retina ile birlikte ridge gerisindeki vasküler retinaya da lazer tedavisi yapmanın ameliyattan sonra ortaya çıkan nüksleri azaltmada önemli bir faktör olduğunu vurgulamaktadırlar.

İleri evrelerdeki ROP tedavisi ile ilgili kontrollü çalışmalar yoktur ve sonuçlar tartışmalıdır.<sup>13</sup> Evre 5 gözlerde görme potansiyelini değerlendirmek için ameliyattan önce VEP (visual evoked potential) yapılabilir.<sup>53</sup> Evre 4B ve evre 5 ROP'lu olgularda cerrahi sonuçlar oldukça değişkenlik gösterir. Kısmi retina yatışıklığı sağlamak, retina distorsiyonunu engellemek ve ambulatuvar görmeyi sağlamak amaçlanır. Retina yatışıklığı sağlansa bile görme prognozu iyi değildir.<sup>53</sup>

Retina dekolmanında ameliyatla retina yatışıklığı sağlansa bile görme sonuçları iyi olmayabilir. Bunun nedenlerinden biri olarak, ameliyat sırasında ya da sonrasında oküler perfüzyon basıncının (ortalama kan basıncı-göz içi basıncı) düşük olması gösterilmektedir. Prematüre bebeklerde ortalama kan basıncı

düşüktür, ameliyat sırasında ve sonrasında göziçi basıncının yüksek olması bu bebeklerde oküler perfüzyon basıncının düşük olmasına neden olabilmektedir. Bunun sonucunda gelişen retina ve optik sinir iskemisi görmenin düşük olmasına neden olabilir. Bu nedenle ameliyat sırasında oküler perfüzyonu etkileyen bebeğin sistemik kan basıncı ve GİB ilişkisine dikkat edilmelidir.<sup>59</sup>

Prematüre bebeklerde cerrahide bazı zorluklar vardır. Pars plana tam gelişmemiştir ve çok sıkı vitreoretinal yapışıklıklar vardır. Ameliyat sırasında retinaya sıkı yapışıklık gösteren arka hyaloidi ayırmak için enzimatik vitreolizis ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.<sup>53</sup> Ayrıca lens hacmi bebeklerde erişkinine göre daha fazladır ve bu da lens korumalı vitreoretinal cerrahi işlemler sırasında lens teması riskini artırır.

### Geç Dönem Değişiklikler

ROP'un akut fazı geçtikten sonra da bu bebekler yaşamları boyunca bazı hastalıklar için risk altındadırlar. Refraktif değişiklikler (miyopi ya da hipermetropi), anizometropi, ambliyopi, şaşılık, nistagmus, retina pigment epitel değişiklikleri, retina distorsiyonu, vitreoretinal dejenerasyonlar, retina foldları, retina delikleri, sekonder glokom görülebilen hastalıklardır.<sup>12,13</sup> Ayrıca erken doğan bebeklerde fotoreseptörlerin gelişimi ve duyarlılıkları da farklı olabilmektedir.<sup>60,61</sup> Prematüre doğum retinanın sadece vasküler gelişimini değil normal foveal hücresel gelişimi de etkilemektedir. OCT çalışmaları foveal çukurluğun şekli ve derinliği farklı olabilmektedir.<sup>61</sup> Kortikal/beyin gelişimi de fonksiyonel sonucu etkileyen faktörlerdendir. Bu nedenle takiplerde riskler ailelere anlatılmalı ve gelişen sorunlara yönelik tedaviler planlanmalıdır.<sup>13</sup>

### SONUÇ

ROP'un güncel tedavisi, zamanında ve uygun teknikle yapılan indirekt lazer tedavisidir. Özellikle zon 1 ve APROP'da, vitreusun bulanık, pupillanın iyi genişlemediği lazer tedavisinin etkinliğinin düşük olduğu olgularda intravitreal anti VEGF uygulaması tedavi seçenekleri içinde yer alabilir (monoterapi ya da lazer tedavisi ile birlikte). Monoterapi şeklinde yapılıyorsa uzun süre takip gerektiği unutulmamalıdır. Eğer retina dekolmanı gelişirse, henüz makülanın tutulmadığı evre 4A'da len-



si koruyarak vitrektomi yapılmalıdır. Vitrektomi sırasındaki komplikasyonları azaltmak için enzimatik vitreolizis ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

ROP'lu bebekler, zamanında tanı konarak, uygun tedavi edilse-ler bile sonuç her zaman yüz güldürücü olmayabilir. Bu nedenle tedavinin her aşamasında aile bilgilendirilmeli ve beklentilerin gerçekçi sınırlar içinde kalması sağlanmalıdır. Bu durum medikolegal sorunlar açısından da önemlidir. ROP'lu hastaların akut dönem tedavisinden sonra da gelişebilecek diğer göz sorunları için ömür boyu takip edilmeleri önemlidir.

### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. An international classification of retinopathy of prematurity. The committee for the classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1984;102:1130-4.
2. An international classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005;123:991-9.
3. Vander JF, Handa J, McNamara JA et al. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial. Ophthalmology 1997;104:1731-5.
4. Shapiro MJ, Gieser JP, Warren KA et al. Zone I retinopathy of prematurity. In: Shapiro MJ, Biglan AW, Miller M. Retinopathy of Prematurity. Proceedings of the international conference on retinopathy of prematurity. Chicago: Kugler Publications 1993:149-55.
5. Kychenthal A, Dorta P, Katz X.. Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes. Retina 2006;26:11-5.
6. Moshfeghi DM, Silva RA, Berrocal AM. Exudative retinal detachment following photocoagulation in older premature infants for retinopathy of prematurity: description and management. Retina. 2014;34:83-6.
7. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multi-center trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1988;106:471-9.
8. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. Arch Ophthalmol 2003;121:1684-96.
9. Katz X, Kychenthal A, Dorta P. Zone I retinopathy of prematurity. J AAPOS 2000;4:373-6.
10. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Tung B, Redford M. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch Ophthalmol 2010;128:663-71.
11. Christiansen SP, Dobson V, Quinn GE, et al. Progression of type 2 to type 1 retinopathy of prematurity in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. Arch Ophthalmol 2010;128:461-5.
12. 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;131:189-95.
13. Jandek C, Foerster MH. Clinical course and treatment. Jousseaume AM, Gardner TW, Kirshhof B, Ryan SJ. Retinal vascular disease. Berlin. Springer 2010:403-17.
14. Clark D, Mandal K. Treatment of retinopathy of prematurity. Early Hum Dev 2008;84:95-9.
15. Fallaha N, Lynn MJ, Aaberg TM Jr, et al. Clinical outcome of confluent laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. J AAPOS 2002;6:81-5.
16. Hurley BR, McNamara JA, Fineman MS et al. Laser treatment for retinopathy of prematurity: evolution in treatment technique over 15 years. Retina 2006;26:16-7.
17. Kaiser RS, Trese MT. Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2001;119: 615-7.
18. O'Keefe M, Burke J, Algawi K, et al Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 1995;79:1012-4.
19. Hartnett ME, McCole JM. Retinal features predictive of progressive stage 4 retinopathy of prematurity. Retina 2004;24:237-41.
20. Vinekar A, Trese MT, Capone A Jr; Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity (PHOTO-ROP) Cooperative Group. Evolution of retinal detachment in posterior retinopathy of prematurity: impact on treatment approach. Am J Ophthalmol 2008;145:548-55.
21. Vinekar A, Trese MT, Capone A Jr; Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity (PHOTO-ROP) Cooperative Group. Evolution of retinal detachment in posterior retinopathy of prematurity: impact on treatment approach. Am J Ophthalmol 2008;145:548-555.
22. Salgado CM, Celik Y, Vanderveen DK. Anterior segment complications after diode laser photocoagulation for prethreshold retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 2010;150:6-9.
23. Hutcheson KA, Nguyen ATQ, Preslan MW, et al. Vitreous hemorrhage in patients with high-risk retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 2003;136:258-63.
24. Soh Y, Fujino T, Hatsukawa Y. Progression and timing of treatment of zone I retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 2008;146:369-74.
25. Sanghi G, Dogra MR, Das P et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in Asian Indian babies: spectrum of disease and outcome after laser treatment. Retina 2009;29:1335-9.
26. 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;155:159-64.
27. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, et al. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2009;116:2165-9.
28. Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, et al. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2008;115:1065-70.

29. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, et al. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:1599-603.
30. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:233-7.
31. Erol N, Gürsoy H, Sahin A et al. Intravitreal bevacizumab following laser therapy for severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010;47:1-4.
32. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15.
33. Miceli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148:536-43.
34. Kim J, Kim SJ, Chang YS et al. Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation inpatients with zone I retinopathy of prematurity. *Retina* 2014;34:77-82.
35. Ozdek S, Unlu M, Gurelik G et al. Intravitreal anti-VEGF therapy as an adjunct to laser photocoagulation for severe aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Optom* 2013;6:51-9.
36. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT et al. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in taiwan. *Am J Ophthalmol* 2013;155:150-8.
37. Wu WC, Yeh PT, Chen SN et al. Effects and Complications of Bevacizumab Use in Patients with Retinopathy of Prematurity: A Multicenter Study in Taiwan. *Ophthalmology* 2011;118:176-83.
38. Suk KK, Berrocal AM, Murray TG et al. Retinal detachment despite aggressive management of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010; 22:47
39. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y et al. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;46:1061-3.
40. Mandriota SJ, Menoud PA, Pepper MS. Transforming growth factor B1 down-regulates vascular endothelial growth factor receptor 2/flk-1 expression in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1996;271:11500-5.
41. Krummel TM, Michna BA, Thomas BL, et al. Transforming growth factor beta (TGF-beta) induces fibrosis in a fetal wound model. *J Pediatr Surg* 1988;23:647-52.
42. Atrata R, Krejčírová I, Senková K et al. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:687-94.
43. Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, et al. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2013;97:816-9.
44. 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;153:327-33.
45. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1000-6.
46. Lee BJ, Kim JH, Heo H et al. Delayed onset atypical vitreoretinal traction band formation after an intravitreal injection of bevacizumab in stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye* 2012;26:903-9.
47. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC et al. 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;98:507-12.
48. Yaz Y, Erol N, Gürsoy H et al. A rare association of intravitreal bevacizumab injection with double ridge formation in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014;51:66-8.
49. 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;4:0161-6420.
50. Karaca C, Oner AO, Mirza E et al. Bilateral effect of unilateral bevacizumab injection in retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1099-101.
51. Ittiara S, Blair MP, Shapiro MJ et al. Exudative retinopathy and detachment: a late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab. *J AAPOS* 2013;17:323-5.
52. Coats DK, Miller AM, Hussein MA et al. Involution of retinopathy of prematurity after laser treatment: factors associated with development of retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2005;140:214-22.
53. Maguire AM, Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *Arch Ophthalmol* 1992;110:284-6.
54. Prenner JL, Capone A Jr, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2271-3.
55. Capone A Jr, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001;108:2068-70.
56. Azuma N, Ishikawa K, Hama Y et al. Early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2006;142:636-43.
57. Nishina S, Yokoi T, Yokoi T et al. Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fundus fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009;116:2442-7.
58. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y et al. Risk factors for recurrent fibrovascular proliferation in aggressive posterior retinopathy of prematurity after early vitreous surgery. *Am J Ophthalmol* 2010;150:10-15.
59. Van Heuven WA, Kiel JW. ROP surgery and ocular circulation. *Eye* 2008;22:1267-72.
60. Hamilton R, Bradnam MS, Dudgeon J et al. Maturation of rod function in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2008;153:605.
61. Recchia FM, Recchia CC. Foveal dysplasia evident by optical coherence tomography in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Retina* 2007;27:1221-6.