

Tip 1 Prematürite Retinopatisinde İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Sonrası Lazer Fotokoagülasyon Sonuçlarımız

Outcomes of Laser Photocoagulation After Intravitreal Bevacizumab Injection for Type 1 Retinopathy of Prematurity

Dr. Ayşegül MAVİ,^a
Doç.Dr. Dilek GÜVEN,^a
Uz.Dr. Nihal BALCIOĞLU^b

^a1. Göz Hastalıkları Kliniği,
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bGöz Hastalıkları Kliniği,
Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 18.10.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 09.02.2012

*Bu çalışmanın özeti, Türk Oftalmoloji Derneği
44. Ulusal Kongresi (29 Eylül-3 Ekim 2010,
Antalya)'nde poster bildirisi olarak
yayınlanmıştır.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Ayşegül MAVİ
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dramavi85@hotmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, tip 1 prematürite retinopati (PR)'li 5 olguya uygulanan lazer fotokoagülasyonu ve intravitreal bevacizumab (İVB) tedavisi sonuçlarımızı bildirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Ağustos 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniğinde, PR gelişimi açısından takip altına alınan 261 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Beş hastaya bilateral lazer fotokoagülasyon uygulanmış idi. Bu olgulardan yeterli pupil dilatasyonu sağlamayan vasküler aktif PR'li 2 olguya lazerden 1 hafta önce İVB enjeksiyonu uygulandı. İşlemden 1 gün, 3 gün, 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra ön ve arka segmenti içeren kontrol muayeneleri yapıldı. **Bulgular:** Hastaların ortalama gestasyonel yaşı 26,4 hafta (24-29 hafta), ortalama doğum tartısı 1030 g (540 g-1400 g) idi. Evre 3 PR ve artı hastalığı olan 3 hastanın 6 gözüne argon lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Bu hastalardan birinin tek gözünde, işlemden 15 gün sonra hafif preretinal hemoraji saptandı. İki hafta sonraki kontrolünde hemoraji kendiliğinden çekilmişti. Periferik retinanın görülemediği rijid pupillalı 2 olgunun 4 gözüne, lazerden 1 hafta önce İVB enjeksiyonu uygulandı. Tüm olguların son kontrollerinde retina yatıştı. Hiçbir olguda ek lazer tedavisi, intravitreal enjeksiyon tekrarı ya da vitreoretinal cerrahiye gereksinim duyulmadı. **Sonuç:** Gerektiğinde İVB enjeksiyonu ile kombine edilerek uygulanan lazer ablasyon, tip 1 PR'li olgularda progresyonu ve kötü görsel sonuçları önlemede etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab; lazer koagülasyon; prematürite retinopatisi

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to report the outcomes of a total number of 5 patients with type 1 retinopathy of prematurity (ROP) of which 3 underwent laser coagulation alone and 2 with intravitreal bevacizumab (IVB) injection in addition to laser coagulation. **Material and Methods:** Medical records of 261 patients, who were followed for the risk of ROP development in Şişli Etfal Training and Research Hospital 1st Clinic of Ophthalmology, between August 2009 and May 2011, were reviewed. Five patients underwent bilateral laser photocoagulation. Two of these patients, who had vascular active ROP and poor pupillary dilatation underwent IVB, one week before laser photocoagulation. Anterior and posterior segment examinations were performed at days 1, 3, 7 and 1, 3 months after the injection. **Results:** The mean gestational age was 26.4 weeks (24-29 weeks), the mean birth weight was 1030 g (540 g-1400 g). Six eyes of 3 patients with stage 3 ROP and plus disease underwent argon laser photocoagulation individually. 15 days after the treatment mild preretinal hemorrhage developed in a single eye. The hemorrhage disappeared spontaneously in 2 weeks. Four eyes of 2 patients with rigid pupils preventing the peripheral retinal nonisation, underwent IVB 1 week before laser treatment. All the retinas were attached and none of the patients needed additional laser treatment, IVB injection or vitreoretinal surgery. **Conclusion:** Laser ablation combined with IVB injection if necessary, is an effective and reliable treatment modality to prevent progression and poor visual outcomes for type 1 ROP.

Key Words: Bevacizumab; laser coagulation; retinopathy of prematurity

Prematürite retinopatisi (PR), miadından önce doğan ve doğum sonrası ek oksijen tedavisine gereksinim duyan bebekleri etkileyen anormal retinal vaskülarizasyon ile karakterize bir hastalıktır.¹ İlk defa 1942 yılında Terry tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde çocukluk çağı körlüklerinin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. En önemli risk faktörleri 32. haftadan daha küçük gestasyonel yaş, 1500 g'dan özellikle de 1250 g'dan düşük doğum tartısı olmakla birlikte diğer risk faktörleri asidoz, oksijen tedavisi gereksinimi, sepsis, intraventriküler hemoraji, kan transfüzyonu, uzun süreli parenteral beslenme ve E vitamini eksikliğidir.^{2,3} Retinal immaturitenin sebep olduğu neovaskülarizasyon; retina dekolmanı (RD), vitre içi hemoraji, glokom gibi görme kaybına sebep olabilen komplikasyonların temel nedenidir. Neovaskülarizasyonun ana mediatörü ise vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF)'dür.

İntravitreal uygulanan bevacizumab bu noktada devreye girerek VEBF'nin tüm izoformlarını bloke etmektedir.^{4,5} Ayrıca lazer fotokoagülasyon (LF) ve transskleral kriyoterapi ile iskemik periferik retina ortadan kaldırılarak VEBF salınımı engellenebilmektedir. Günümüzde kolay uygulanabilir olması ve minimal oküler yan etki profili sebebiyle sıklıkla lazer fotokoagülasyon (LF) tercih edilmektedir.¹ Bunların dışında ilerlemiş retinopati olgularında karşılaşılabilen vitre içi hemoraji, retinal traksiyon ve dekolman gibi durumlarda pars plana vitrektomi ve skleral çökertme cerrahileri uygulanabilmektedir.

Günümüzde birçok merkezde, yapısal komplikasyonları daha etkin bir şekilde önlediği düşünülen Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) çalışma grubu kriterlerine göre takip ve tedavi tercih edilmektedir (Tablo 1).⁶

Bu makalede, progresyon ve RD gelişimi açısından yüksek riskli olgulara uyguladığımız lazer fotokoagülasyon ve (İVB) enjeksiyonu tecrübemizi aktarmaktayız.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ağustos 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesi tarafından kliniği-

TABLO 1: "Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP)" çalışma grubunun önerdiği prematürite retinopatisi sınıflandırması ve tedavi protokolü.

Tip 1 PR:
Zon I'de herhangi bir evre PR ve artı hastalık varlığı
Zon I'de plus hastalık olmaksızın Evre 3 PR varlığı
Zon II'de artı hastalıkla beraber Evre 2 ya da 3 PR varlığı kriterlerinden en az birini taşır
Progresyon ve komplikasyon gelişme olasılığı yüksek olan ve tedavi edilmesi gereken retinopati grubudur.
Tip 2 PR:
Zon I'de artı hastalık olmaksızın Evre 1 veya 2 PR mevcudiyeti
Zon II'de artı hastalık olmaksızın Evre 3 PR mevcudiyeti kriterlerinden en az birini taşır
Progresyon ve komplikasyon gelişme olasılığı düşüktür, yakın takip önerilmektedir

PR: Prematürite retinopatisi.

mize yönlendirilen 261 olgunun 522 gözü çalışmaya dâhil edildi. Olgular retrospektif olarak incelendi. Tarama kriteri olarak, 1500 gram'dan düşük doğum tartısı ve 31 6/7 gestasyon haftası (GH)'ndan önce doğum kabul edildi.⁷ Ayrıca 1500-2000 g arasında ya da 32 1/7 GH'nin üzerinde doğup pediatrist tarafından PR gelişimi için risk taşıdığı düşünülen bebekler de (kardiyopulmoner destek alan ya da sepsis, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi hikâyesi olan bebekler) taramaya alındı. İlk muayene doğumdan 4-6 hafta sonra ya da en erken 31. GH'de gerçekleştirildi. Sonrasında retinopatinin ciddiyetine göre 1 ya da 2 haftalık aralarla kontrol muayeneleri yapıldı (Tablo 2).

Her muayenede indirekt oftalmoskop ve 20 D lens ile ön segment (iris neovaskülarizasyonu, katarakt açısından) ve arka segment (PR evre, zon ve artı hastalık açısından) dikkatlice incelendi. Retinal vaskülarizasyon tamamlandığında ya da 40. GH'ye gelindiğinde eşik öncesi veya daha ciddi PR bulgusu olmadığı görülerek kontroller sonlandırıldı (Tablo 3). Tedavi protokolünde ETROP çalışma grubu kriterleri göz önünde bulunduruldu.⁶ Buna göre progresyon ve komplikasyon gelişimi açısından yüksek risk altında bulunan Tip 1 PR'li olgulara tedavi önerildi.

TABLO 2: Prematürite retinopatili olguların takip protokolü.

Muayene Zamanı	Retina Bulguları
Haftalık takip	Zon I'de Evre 1 veya 2 PR Zon II'de Evre 3 PR
Bir ya da iki haftada bir takip	Retinopati yok fakat Zon I'de immatür damarlar mevcut Zon II'de Evre 2 PR Zon I'de regrese olan PR
İki haftada bir takip	Zon II'de Evre 1 PR Zon II'de regrese olan PR
İki ya da üç haftada bir takip	Retinopati yok fakat Zon II'de immatür damarlar mevcut Zon III'te Evre 1 veya 2 PR Zon III'te regrese olan PR

PR: Prematürite retinopatisi.

TABLO 3: Prematürite retinopatisi ile ilgili tanımlamalar.

Eşik Hastalık	Zon I veya II'de devamlı 5 saat kadranı veya aralıklı 8 saat kadranı genişliğinde Evre 3 PR ve artı hastalık mevcudiyeti
Artı Hastalık	Arka kutup kan damarlarının en az 2 retina kadranını içeren ciddi damar tortiositesi ve dilatasyonu
Artı Öncesi Hastalık	Artı hastalıktaki kadar olmamakla birlikte normalden daha fazla arteriyel tortiosite ve venöz dilatasyon

Yüksek riskli bulunan 5 olgunun 10 gözüne indirekt oftalmoskop kullanılarak argon LF (Ellex; Solitaire, Avustralya) uygulandı. İris neovaskülarizasyonu nedeniyle yeterli pupil dilatasyonu sağlanamayan bir olgu ile iris neovaskülarizasyonuna ek olarak artı hastalığı mevcut olan bir diğer olgunun dört gözüne LF'den 1 hafta önce intravitreal 0,625 mg (0,025 mL) bevacizumab (Avastin; Genentech Inc, South San Fransisco, California, ABD) enjeksiyonu uygulandı. İki hastanın da ebeveynlerinden işlem öncesi yazılı olarak aydınlatılmış onam formu alındı. Tüm işlemler sedasyon ve kardiyopulmoner monitörizasyon altında, ameliyathane koşullarında gerçekleştirildi. Önce %10'luk povidon iyot ile cilt temizliği yapıldı. Ardından %0,5 propakain hidro-

klorür (Alcaine; Alcon lab.) ile topikal anestezi sağlanarak %5'lik povidon iyot ile konjonktiva temizlendi. Enjeksiyon superior temporal kadrandan limbusa 1,5 mm uzaklıktan pars plikata seviyesinden uygulandı. İki olguya da parasentez uygulanmadı. İşlem sonrası, göz %1 fusidik asit içeren pomadla (Fucithalmic; Abdi İbrahim İlaç A.Ş.) bir gün kapalı tutuldu. Postoperatif 5 gün süreyle günde 4 kez %0,3 netilmisin damla (Netira; Teka İlaç A.Ş.) kullanımı önerildi. İşlemden 1 gün, 3. gün, 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra ön ve arka segmenti içeren kontrol muayeneleri yapıldı.

BULGULAR

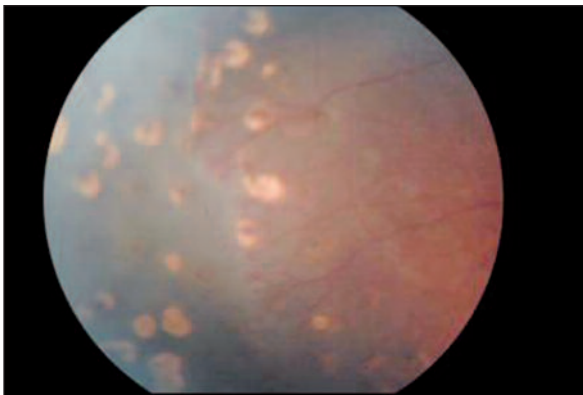
Beş olgunun 10 gözü ETROP çalışma kriterlerine göre yüksek riskli bulunarak tedavi edildi. Ortalama GH 26,4 (24-29 GH), ortalama doğum tartısı 1030 g (540-1400 g) idi. Tüm olgulara 1 ya da 2 seansta LF uygulandı. Lazer spot sayısı 500-1000 arasında idi. Bilateral Zon II-III'te 8-9 saat kadranı genişliğinde Evre 3 PR ve artı hastalığı bulunan 3 olguya tek başına argon LF uyguladık. İki olguda artı hastalık hızla geriledi ve 1. hafta kontrolünde vasküler dilatasyon ve tortiosite artışının kaybolduğu izlendi. Bu iki olgunun son kontrollerinde vaskülarizasyon tamamlanmıştı ve retina yatışık görünümdeydi. Diğer olgunun LF'den 15 gün sonra yapılan muayenesinde ise, bilateral retina yatışık olmakla birlikte sağ gözde minimal preretinal hemoraji saptandı. İki hafta sonra yapılan kontrolünde hemoraji tamamen çekilmişti. İristeki vasküler angorjman ve tunica vasculosa lentis nedeniyle periferik retinanın görülemediği Zon I'de Evre 3 retinopatisi olan bir olguya önce 0,625 mg (0,025 cc) İVB enjeksiyonu yapıldı. Bir hafta sonra yapılan kontrolünde pupilin yeterli motiliteyi kazandığı, tunica vasculosa lentis ve iris neovaskülarizasyonunun gerilediği görüldü ve LF uygulandı. İriste vasküler angorjmanla birlikte bilateral Zon II'de Evre 3 artı hastalığı bulunan diğer bir olguya önce İVB uygulandı. Postoperatif 1. hafta kontrolünde iris neovaskülarizasyonu ve artı hastalığın gerilemesi üzerine LF yapıldı. Her iki olgunun da kontrollerinde retina yatışık, ancak 9. ayda ilk olgunun optik diskleri soluk görünümdeydi (Resim 1).

Hiçbir olguda ek lazer tedavisi, intravitreal enjeksiyon tekrarı ya da vitreoretinal cerrahiye gereksinim duyulmadı. İVB uygulamasına bağlı tespit edilebilir oküler ya da sistemik yan etkiye rastlanmadı.

SONUÇ

Gelişen teknoloji sayesinde günümüzde oldukça düşük gestasyonel yaş ve doğum tartılı bebekler yaşılabilmektedir.¹ Bu durum, retinopati başta olmak üzere prematüriteye bağlı çeşitli komplikasyonların artması ile sonuçlanmıştır. Ancak erken tanı ve tedavi ile istenmeyen görsel sonuçlar büyük oranda engellenebilmektedir. Postnatal dönemde gelişen retinal hipoksi hiperoksi ataklarına bağlı vitruos VEBF düzeyindeki dalgalanmalar, PR patogenezi içindeki önemli sebeplerden biridir. Oksijen destek tedavisinin sıkı kontrolü ile bu episodlar en aza indirilerek PR gelişimi önlenmektedir.⁸⁻¹⁰ Sears ve ark. farklı parsiyel oksijen basınçlarını (paO_2) hedefleyen iki protokolün PR gelişimi üzerine etkisini araştırmak üzere bir çalışma yapmışlardır.⁸ Bu çalışmada infantlar iki gruba ayrılmış, 1. gruptakilerin tümünde ($n=98$) standart %95-100 paO_2 hedeflenirken 2. gruptaki bebekler ($n=92$) GH'lerine göre ikiye ayrılmıştır. GH 34'ün üzerinde olanlarda %92-97, GH 34'ün altında olanlarda ise %85-92 paO_2 sağlanmıştır. Sonuçta 1. grupta olguların %35'inde PR gelişirken bu oran 2. grupta %13 olarak tespit edilmiştir. GH küçüldükçe

daha düşük oksijen basıncı hedeflenerek PR insidansı ve ciddiyetinde anlamlı olarak azalma sağlanmıştır. Günümüzde Tip 1 PR'de önerilen tedavi periferik ablasyondur.^{5,11} Kolay uygulanabilirliği ve komplikasyon oranının nispeten az olması sebebiyle LF kriyoterapiye tercih edilmektedir. Lazer özellikle zon I PR'de oldukça etkilidir.¹² Zon I PR'de LF ile %85 anatomik başarı elde edilirken kriyoterapide bu oranın %25 olduğu tespit edilmiştir. Lazer ve kriyoterapi ile hastaların %90'ında evre 3'ten 4'e geçiş engellenebilmekte ancak bu yöntemler retinanın üçte ikisine yakın bir bölümünü harap etmektedir. Bu durum periferik görme alanı kayıpları ve niktalopiye sebebiyet vermektedir. Ön segment iskemisi, katarakt, kornea ve iris yanıkları lazer tedavisinin bilinen komplikasyonlarıdır. Ayrıca zayıf pupiller dilatasyon, retinal ve vitreöz hemoraji nedeniyle retinanın görülemediği ya da LF tedavisine rağmen ilerleyen retinopati olguları da mevcuttur. Bu gibi durumlarda lazere ek ya da alternatif olabilen intravitreal anti-VEBF uygulaması gündeme gelmektedir.^{11,13,14} Nazari ve ark., lazer ablasyona engel olan intravitreal ya da retinal hemorajisi mevcut 8 olgunun 14 gözüne 0,625 mg (0,025 mL) İVB uygulandı.¹ Olguların tümünde 2. haftada artı hastalığın gerilediği, ortalama 9. aydaki son kontrolde ise retinal ve vitreal hemorajinin kaybolduğu ve retinanın yatışık olduğu görülmüştür. Otuz dördüncü GH'den sonra intravitreal bevacizumab güvenle uygulanabilir.⁴ Daha erken, 32. GH'den önce uygulanan enjeksiyonlar periferik retinal vaskülogenezisi inhibe edebileceğinden önerilmemektedir. Evre 3 PR olgularında İVB enjeksiyonunun primer tedavi olarak uygulanabileceğini ve RD ile seyreden Evre IV ve V PR olgularında cerrahiden 7 gün önce uygulanan İVB'nin peroperatuar oluşabilecek hemorajileri önlediğini savunan yayınlar da mevcuttur.^{1,11,13} Ancak traksiyonel vitre bantı ve RD mevcudiyetinde uygulanan İVB'nin bant içindeki vasküler komponenti kollabe ederek retina üzerindeki traksiyonu artırabileceği ve dekolmanı kötüleştirebileceği de akılda tutulmalıdır.^{1,11} Kusaka ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, Evre 4 PR'li 17 göze ilk tedavi olarak İVB uygulanmıştır.¹⁵ Dört olguda bu tedavi ile kür sağlanırken 3 ol-



RESİM 1: İnvitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında lazer fotokoagülasyon uygulanan olgunun tedavi sonrası 2. hafta fundus görünümü; retina yatışık, lazer spotları belirgin.

(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

guda kötüye gidiş olmuş, kalan 10 olguda ise cerrahi girişim gerekmiştir. Sonuçta bevacizumab PR tedavisinde; monoterapi olarak, vitreoretinal cerrahi ve LF'ye adjuvan olarak ya da ön segment vas-küler konjesyonunu azaltarak retinal vizualizasyonu sağlamak amacıyla kullanılabil-mektedir. Bevacizumab vitre kavitesinde mevcut bulunan VEBF'yi nötralize etmekte ancak yeni VEBF üretimine etkisiz kalmaktadır. Lazer ablas-yon ile avasküler retina harap edilerek yeni üretim ilk aşamada durdurulabilmektedir. Ayrıca VEBF, PR patogenezinin sorumlu tek büyüme faktörü değildir. Avasküler immatür retinadan insülin ben-zeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) başta olmak üzere; fibroblast büyüme faktörü (FGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi birçok mediatör sal-gılanmaktadır. Bu sebeplerden dolayı İVB uygulama-sı tüm PR olgularında yeterli olmamaktadır.

Bundan başka, Zon I'de geniş yassı neovaskü-ler bir sinsisyum ya da Zon II'de bu sinsisyumla be-raber artı hastalık mevcudiyeti olarak tanımlanan agresif posterior PR olgularında tedavi seçenekleri kısıtlıdır.¹ ETROP çalışma grubu, bu olgularda RD, retinal katlantılar ya da retrolental fibroplaziye bağlı %15 oranında fonksiyonel, %10 oranında anatomik kötü sonuçla karşılaşıldığını bildirmiştir.

Ayrıca vitre hemorajisinin eşlik ettiği PR olgula-rında tüm tıbbi ve cerrahi tedavi seçeneklerine rağ-men %90 oranında kötü vizüel sonuçlarla karşıla-şılmaktadır.

Kim ve ark.nın agresif posterior PR ve eşik hastalıkta LF sonrası RD gelişimi için risk faktörle-rini araştırdıkları çalışma göstermiş ki; tedavi ön-cesi vitre hemorajisi varlığı, RD riskini 10 kat arttırırken vitre organizasyonu varlığı riski 16 kat arttırmaktadır.⁵ Tedavi sonrası gelişen vitre hemo-rajisi ile risk 14 kat artmakta, tedaviye rağmen 3 haftadan uzun süre sebat eden artı hastalık ile risk 9 katına çıkmaktadır. Bu nedenle vitre ya da retina hemorajisi olan olgulara, Evre IV-V'e ilerlemeden erken vitrektomi öneren araştırmacılar da mevcuttur.

Sonuçta bevacizumab, iris neovaskülarizasyon ve artı hastalığı geriletirerek nihai tedavi olan LF'yi uygulamaya imkân sağlayan faydalı bir ad-juvan terapi olarak görülmüştür. İki olguda da be-vacizumaba bağlı tespit edilebilir oküler ya da sistemik yan etkiye rastlanmamıştır. Bununla bir-likte çalışmamıza sınırlı sayıda hasta dâhil edil-diğinden PR tedavisinde İVB uygulamasının güvenilirlik ve etkinliğini cevaplamak için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yıldız M, Özmen AT. [Current treatments in retinopathy of prematurity]. *Journal of Current Pediatrics* 2010;8(2):72-7.
2. 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.
3. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akisu M, Akkın C, et al. [Risk factors and preventive measures for retinopathy of prematurity]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2003;12(1):1-8.
4. Lee JY, Chae JB, Yang SJ, Yoon YH, Kim JG. Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(9): 1257-62.
5. Erol N. [Treatment of retinopathy of prematurity]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol- Special Topics* 2011;4(2):27-32.
6. Micieli 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(4):536-543.e2.
7. Micieli 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(4):536-543.e2.
8. Yıldız M, Özmen AT, Ayvaz AT, Yalçınbayır Ö, Kaderli B, Avcı R, et al. [Anatomical and the refractive outcomes in the eyes undergoing laser photocoagulation for retinopathy of prematurity]. *Journal of Current Pediatrics* 2009;7(2):62-7.
9. Başmak H, Niyaz L, Sahin A, Erol N, Gürsoy HH. Retinopathy of prematurity: screening guidelines need to be reevaluated for developing countries. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(4):752-5.
10. Sears JE, Pietz J, Sonnie C, Dolcini D, Hoppe G. A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116(3):513-8.
11. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, Donahue SP, Estes RL. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14(1):6-10.
12. Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111(2): 339-45.
13. Wright KW, Sami D, Thompson L, Ramanathan R, Joseph R, Farzavandi S. A physiologic reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:78-84.
14. Erol N, Gürsoy H, Sahin A, Basmak H. Intravitreal bevacizumab following laser therapy for severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010;47 Online:e1-4. doi: 10.3928/01913913-20100818-09.
15. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007;10(2):133-40.