

Agresif Posterior Prematüre Retinopatisinin Anti-VEGF Ajanlardan Aflibersept ile Tedavisi

Treatment of Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity with an Anti-VEGF Agent Aflibercept

Özdemir ÖZDEMİR^a,
Zuhal ÖZEN TUNAY^a,
Damla ERGİNTÜRK ACAR^a,
Bayram GÜLPAMUK^b

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bGöz Hastalıkları Kliniği,
Ulucanlar Göz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 25.05.2017
Received in revised form: 08.08.2017
Accepted: 22.08.2017
Available online: 28.02.2019

Correspondence:
Özdemir ÖZDEMİR
Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
ozdemirozdemir@yahoo.com

ÖZET Doğum haftası 25, doğum ağırlığı 840 g olan erkek bir bebekte, postmenstrüel 34. haftada agresif posterior prematüre retinopatisi (ROP) saptandı. Olgunun muayenesinde, her iki gözde pupillaların rubeoz iridis nedeni ile dilate olmadığı, Zon 1'de, ROP ile birlikte yoğun plus hastalığının bulunduğu görüldü. Olgunun her iki gözüne, intravitreal aflibersept 1 mg/0,025 mL dozunda enjekte edildi. Olguda, enjeksiyondan sonra, iristeki neovaskülarizasyonların gerilediği, plus hastalığının düzelmeye başladığı ve ilacın etkinliğinin yedi hafta devam ettiği izlendi. Postmenstrüel 40. haftada retinaya yapılan lazer fotokoagülasyon sonrası hastalığın tamamen gerilediği ve retinanın yatışık olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Aflibersept; vasküler endotelial büyüme faktörleri; lazer koagülasyon; prematüre retinopatisi

ABSTRACT Aggressive posterior retinopathy of prematurity (ROP) was detected at the 34th postmenstrual week in a male infant with a gestational week of 25 and a birth weight of 840 g. It was observed that pupils in both eyes did not dilate due to rubeosis iridis and there was aggressive posterior ROP in Zone 1 with dense plus disease. Aflibercept was injected intravitreally into both eyes of the infant at a dose of 1 mg/0.025 mL. In this case, after the injections, examinations revealed improvement in the neovascularization of the iris and in the plus disease. After laser photocoagulation treatment at the 40th postmenstrual week, it was evaluated that the disease completely regressed.

Keywords: Aflibercept; vascular endothelial growth factors; laser coagulation; retinopathy of prematurity

Agresif posterior prematüre retinopatisi [retinopathy of prematurity (ROP)], özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, hızlı seyreden, nadir görülen ve tedavi edilmediği takdirde kısa sürede Evre 5'e ilerleyebilen, şiddetli bir ROP biçimidir. Bu gruptaki hastalarda, hastalık arka kutupta lokalizedir, plus hastalık baskındır ve tedaviye rağmen istenmeyen sonuçların görülme riski yüksektir. Agresif posterior ROP tanısı konulduğunda, hastalığın evresine bakılmaksızın derhâl tıbbi girişimlere başlanılmalıdır.^{1,2}

ROP tedavisinde lazer fotokoagülasyon uygulaması altın standarttır. Fakat bazı durumlarda, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)] ajanlar ROP tedavisinde alternatif bir tedavi seçeneği olabilmektedir.³ Korneadaki çeşitli sorunlar nedeni ile fundusun net görülemediği, rubeoz iridisin bulunduğu, pupilla dilatasyo-

nunun sağlanamadığı ve vitreusun bulanık olduğu durumlarda, lazer fotokoagülasyon uygulanamamakta ve intravitreal enjekte edilen anti-VEGF ilaçlardan faydalanılmaktadır.^{4,5}

Bu çalışmada, yoğun rubeoz iridisin eşlik ettiği, pupillaların genişlemediği, agresif posterior ROP bulunan bir olguya uyguladığımız, intravitreal aflibersept tedavisinin etkilerinin sunulması amaçlanmıştır.

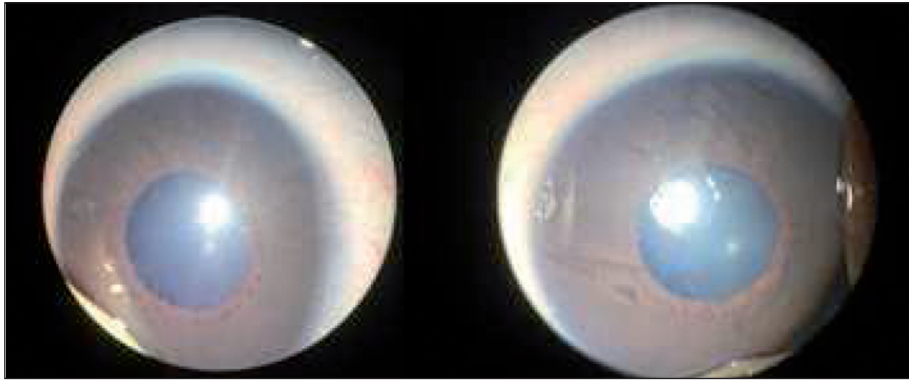
OLGU SUNUMU

Olgumuz, 25 hafta ve 840 g ağırlığında dünyaya geldi. Doğduğunda APGAR skoru 3/10 idi ve acilen resüsitasyon uygulandı. Olgunun öyküsünde, respiratuar distres sendromu ve patent duktus arteriyoz bulunduğu, entübe edilerek ventilasyona bağlı kaldığı, bronkopulmoner displazisinin geliştiği, sepsis geçirdiği, iki kez kan transfüzyonu yapıldığı öğrenildi.

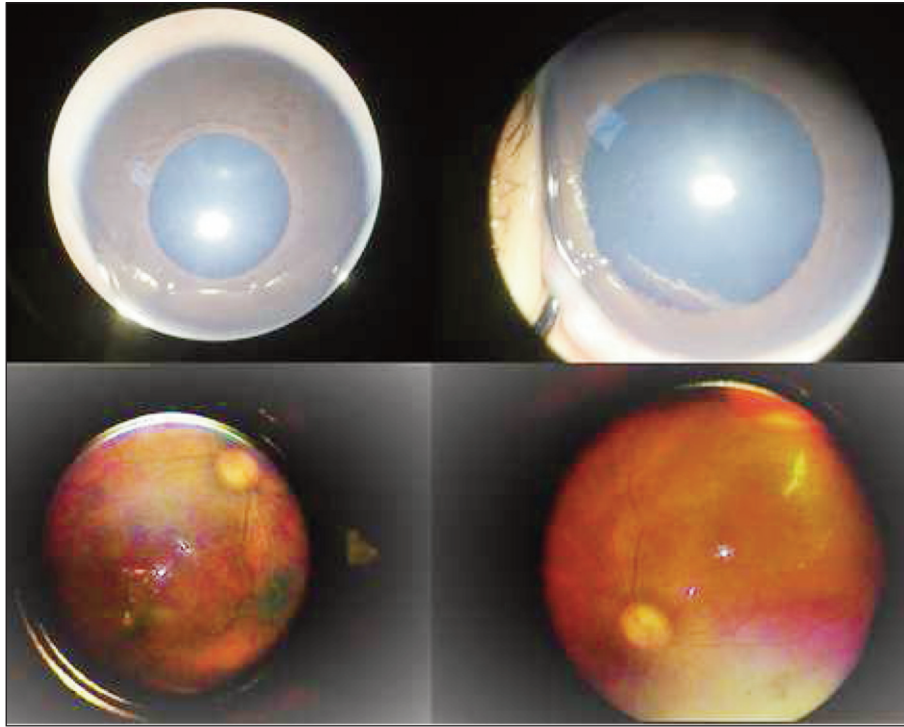
Olgunun ilk ROP muayenesi postnatal 5. haftada yapıldı. Muayene sonucunda, Zon 1'de vaskülarizasyonun henüz tamamlanmadığı ve ROP bulunmadığı saptandı. Olguda, ROP hastalığı ilk kez postmenstrüel 33. haftada, her iki gözde, Zon 1'de Evre 1, toplam 6 saat kadranı olarak görüldü. Olgunun bir hafta sonraki muayenesinde, ROP'un kötüleştiği; ön segment muayenesinde, her iki gözde pupillaların yeterince dilate olmadığı ve neovaskülarizasyonların pupilla kenarlarını 360° sar-

dığı görüldü (Resim 1). El biyomikroskobu ile yapılan muayenede, irisin minör halkasındaki kapiller damarların genişleyip dolgunlaştığı, bu damarların pupillayı tamamen sararak genişlemesini engellediği ve yeni damarlar oluşturarak pupil açıklığını örttüğü görüldü. Olgunun arka segment muayenesi zorlukla yapıldı ve her iki gözde Zon 1'de, 12 saat kadranı yaygınlıkta, yoğun plus hastalığının eşlik ettiği, agresif posterior ROP'u gösteren bulguların olduğu görüldü. Olguya aynı gün sırasıyla her iki göze, steril şartlar altında, üst temporal kadrandan, limbusun 1,5 mm gerisinden, anti-VEGF bir ajan olan aflibersept 1 mg/0,025 mL dozunda (Eylea®, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti, İstanbul) intravitreal yolla enjekte edildi.

Olgunun enjeksiyon sonrası birinci gün muayenesinde, her iki gözde, pupillaların dilatasyonunun arttığı, iristeki neovaskülarizasyonların gerilediği, fundus muayenesinde ise plus hastalığının düzelmeye başladığı saptandı (Resim 2). Enjeksiyondan bir hafta sonra ön segment bulgularının tamamen düzelerek pupillaların tam dilate olduğu, fundus muayenesinde ROP ve plus hastalığının regrese olduğu görüldü. Enjeksiyondan iki hafta sonra, ROP'un Zon 2'nin gerisinde, 12 saat kadranı yaygınlıkta tekrar nüksettiği, fakat ROP hattının demarkasyon hattından çok vaskülarizasyonun keskin sonlanması şeklinde olduğu saptandı ve hastanın bir haftalık aralıklarla izlem altına alınmasına karar verildi (Resim 3).



RESİM 1: Sağ ve sol gözün, intravitreal aflibersept enjeksiyonu öncesi ön segmentlerinin taşınabilir biyomikroskop (XL-1, Shin Nippon, Tokyo, Japonya) ile çekilen resimleri. Fenilefrin, tropikamid ve siklopentolat damla kullanılmasına rağmen her iki gözde pupillaların dilate olmadığı ve pupilla kenarlarının neovaskülarizasyonlar tarafından sarıldığı görülüyor.



RESİM 2: Sağ ve sol gözün, intravitreal tedaviden bir gün sonraki ön segment ve binoküler indirekt videoofalmoskop (Omega, Heine Optotechnik, Herrsching, Al-manya) ile çekilen fundus resmi. Pupillaların daha iyi dilate olduğu, iristeki neovaskülarizasyonların gerilediği ve plus hastalığının düzelmeye başladığı izleniyor.

Enjeksiyondan yedi hafta sonra yapılan muayenede, ROP'un Zon 2'de Evre 2 toplam 12 saat kadranı bulunduğu ve plus hastalığının eşlik ettiğinin görülmesi üzerine lazer fotokoagülasyon kararı alındı. Olgunun lazer tedavisi sonrası izlemlerinde, plus hastalığının gerilediği ve retinanın yataşık olduğu görüldü (Resim 4).

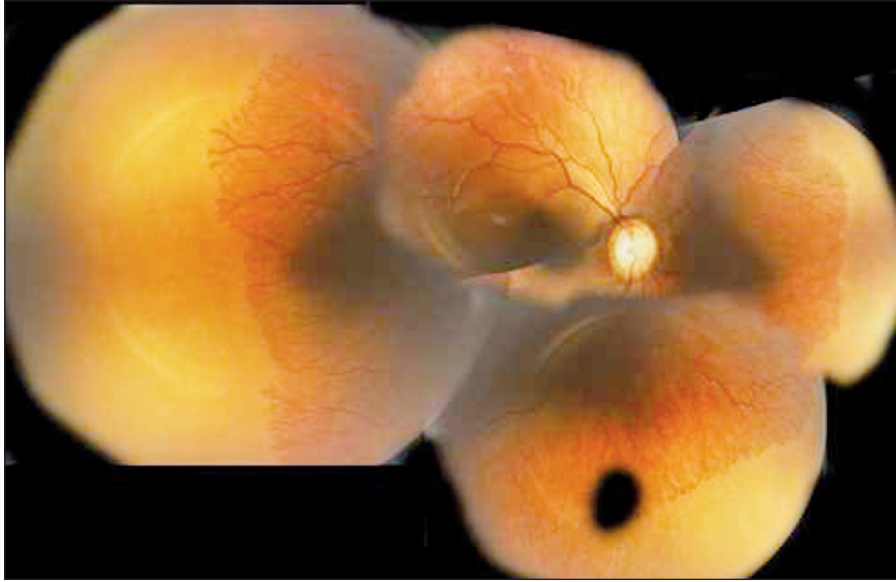
Olgunun anne ve babasından, olgu bilgilerinin ve görüntülerinin bilimsel amaçlarla kullanımı için gerekli izinler ve "bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

TARTIŞMA

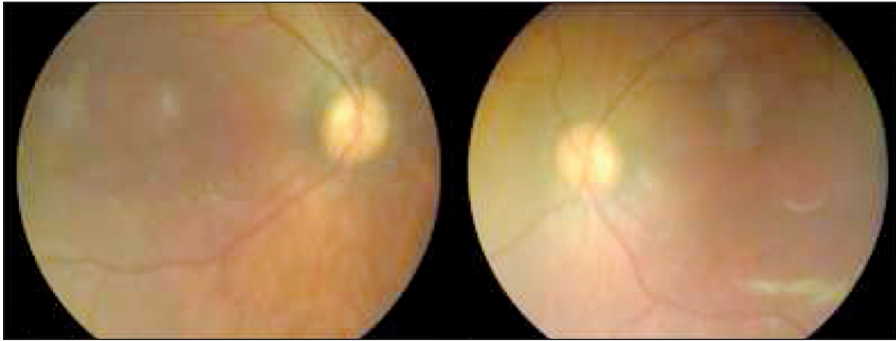
Yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler sayesinde, artık daha prematür doğan bebekler yaşatabilmektedir. Buna bağlı olarak, son yıllarda ROP'un görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Ek olarak, özellikle 28 haftanın ve 1.000 g'ın altında doğan bebeklerde gözlenen agresif posterior ROP daha sık görülmektedir.^{3,6} Önceden bu hastalık "Rush hastalığı" olarak adlandırılmakta idi. Tipik bir ROP hastasında, 1. evreden 5. evreye ilerleme haftalar içerisinde kademeli olur iken, hasta-

lığın bu formunda birkaç gün içinde hızla 5. Evreye geçiş olabilmektedir.^{3,7}

ROP'ta, plus hastalığı geliştiğinde, ön segment değerlendirmesinde iris damarlarında genişleme ve pupilla kenarlarından gelişen neovaskülarizasyonlar görülebilmektedir. Prematüre infantların, henüz vaskülarizasyonu tamamlanmamış ve iskemik retinalarından ortama yeni damar oluşumunu uyaran moleküller salınmaktadır. Bu vazoaaktif maddeler retinada olduğu gibi iriste de damarların vazodilatasyonuna ve yeni damarların gelişimine neden olmaktadır. Ön segmentteki bu ciddi neovasküler komplikasyonlara ROP'un hızla kötüleşmesi ve tipik klinik evrelerin atlanarak ileri evre ROP'a geçiş eşlik etmektedir.⁸ Bu çalışmada sunulan olgu, ileri derecede prematüre olarak (24-31 hafta arası), çok çok düşük doğum ağırlığıyla (1.000 g ve altı) doğmuştu ve çeşitli ciddi sistemik sorunlara sahip idi. Olgumuzda ROP saptandıktan kısa bir süre sonra hastalık kötüleşti, ön segmentte rubeoz iridis belirdi ve yoğun plus hastalığın eşlik ettiği agresif posterior ROP'u düşündüren bulgular ortaya çıktı.



RESİM 3: Sağ gözün, intravitreal enjeksiyondan iki hafta sonra, geniş açılı dijital görüntüleme cihazı (ICON, Phoenix Clinical, Pleasanton, CA, ABD) ile çekilmiş fundus resmi. ROP, Zon 2 posteriorunda 12 saat kadranı yaygınlıkta, vaskülarizasyonun keskin sonlanması şeklinde görülüyor.



RESİM 4: Olgunun, lazer fotokoagülasyon uygulandıktan bir ay sonra taşınabilir dijital fundus kamera (Smartscope PRO, Optomed, Oulu, Finlandiya) ile çekilen renkli fundus resmi.

Agresif posterior ROP'un tedavisi ve yönetilmesi klinisyenler için büyük zorluklar taşımaktadır. ROP bulunan bir infantta, agresif bulguların erken saptanması ve hastalığın erken tedavisi büyük önem taşımaktadır. Lazer fotokoagülasyon ROP'un tedavisinde altın standart olmakla birlikte; korneanın ödemli, vitreusun bulanık olduğu ve rubeoz iridis nedeni ile pupillanın genişlemediği durumlarda uygulanması güçleşmektedir. Literatüre bakıldığında, bu tür transpupiller lazerin yapılmadığı hastalarda, transskleral diod lazer veya kriyoterapi tedavilerinin uygulandığı görülmüştür.^{8,9} Wong ve ark., iriste neovaskülarizasyonları olan, kötü dilatasyona sahip, Zon 1'de Treshold ROP bu-

lunan bir hastanın tedavisinde transpupiller ve transskleral diod lazeri birlikte uygulayarak başarılı olmuşlardır.⁹

Son yıllarda ROP tedavisinde uygulanan tedavi seçeneklerinden biri de intravitreal uygulanan anti-VEGF ajanlardır. Kornea, iris, pupilla, lens, vitreus ve retina patolojilerine bağlı ortam saydamlığının bulunmadığı veya retinanın görülemediği durumlarda, intravitreal enjekte edilen anti-VEGF ajanlardan yararlanılmaktadır. Anti-VEGF'ler, ROP'ta, göz içerisinde VEGF blokajı yaparak, plus hastalığını, eksüdatif retina dekolmanını, retinadaki ve ön segmentteki neovaskülarizasyonları, tunika vasküloza lentisi gerileterek

etkilerini göstermektedirler. Günümüzde, ROP'un tedavisinde anti-VEGF ilaçlardan, bevasizumab, ranibizumab ve aflibersept tercih edilmektedir.^{3,10-13} Aflibersept, insan IgG1'inin Fc kısmı ile birleştirilmiş insan VEGF reseptör 1 ve 2'nin ekstraselüler parçalarından oluşan, VEGF-A, VEGF-B ve plental büyüme faktörünün tüm izoformlarına, kendi doğal reseptörlerinden daha yüksek afinite ile bağlanarak bu moleküllerin etkisini engelleyen bir tuzak reseptörüdür. Bu ajanın, Tip 1 ROP'un tedavisinde monoterapi olarak etkinliğini ve güvenli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{14,15} Bu infantta, vitre içine uygulanan afliberseptinin etkinliğini, enjeksiyonun ertesi günü yapılan muayenede rubeoz iridisin gerilediği, pupil dilatasyonunun arttığı ve plus hastalığının azaldığı gözlemlenerek teyit edilmiştir. İlacın etkinliği bu olguda yedi hafta sürmüştür, hastalık Zon 1'den Zon 2'ye kaymıştır ve lazer fotokoagülasyon yapılması için gerekli optik şartlar sağlanmıştır.

Sonuç olarak, agresif posterior ROP bulunan bu olguda, intravitreal aflibersept enjeksiyonu faydalı ve etkili olmuştur. Özellikle, sistemik ya da göze ait nedenlerle lazer fotokoagülasyonun uygulanamayacağı kornea bulanıklığı, katarakt ve vitreus bulanıklığına bağlı retinanın görülemediği,

kötü pupilla dilatasyonuna sahip intraoküler veya preretinal kanaması bulunan, henüz makulası yerince gelişmemiş hastalarda, intravitreal enjekte edilen anti-VEGF ajanlar ROP'un tedavisinde önemli bir seçenektir.

Hasta Onamı

Hastanın anne ve babasından, hasta bilgilerinin ve görüntülerinin bilimsel amaçlarla kullanımı için, gerekli izinler ve "bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9. [Crossref] [PubMed]
2. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indication 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. [Crossref] [PubMed]
3. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H, TOD ROP Komisyonu, et al. [Turkey prematurity retinopathy guide in 2016]. Türk Neonatoloji Derneği, Tanı ve Tedavi Protokolleri. 2016;1(1):1-54.
4. Cernichiaro-Espinosa LA, Olguin-Manriquez FJ, Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA. New insights in diagnosis and treatment for retinopathy of prematurity. Int Ophthalmol. 2016;36(5):751-60. [Crossref] [PubMed]
5. Wallace DK. Retinopathy of prematurity: anti-VEGF treatment for ROP: which drug and what dose? J AAPOS. 2016;20(6):476-8. [Crossref] [PubMed]
6. Özen Tunay Z, Özdemir Ö, Ergintürk Acar D, Petriçli İS, Oğuz ŞS. Clinical features of infants treated for severe retinopathy of prematurity: 8-year study from a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. Turk J Med Sci. 2016;46(1): 42-7. [Crossref] [PubMed]
7. Ozdemir O, Ozen Tunay Z, Erginturk Acar D. [Treatment of retinopathy of prematurity: the results of 2014]. Ret-Vit. 2016;24(1):25-30.
8. Modrzejewska M, Kulik U, Lubiński W. Iris rubeosis, severe respiratory failure and retinopathy of prematurity--case report. Ginekol Pol. 2014;85(1):70-3. [Crossref] [PubMed]
9. Wong RK, Warden SM, Lee TC, Chan RVP. Review and case discussion: aggressive posterior retinopathy of prematurity. Retinal Physician. 2008;9(1):1-2.
10. Sobacı G. [Anti-VEGF therapy in retinopathy of prematurity]. Ret-Vit. 2012;20(Suppl): 102-10.
11. Ozdemir O, Ozen Tunay Z, Özdek Ş, Erginturk Acar D. [The exudative retinal detachment after laser photocoagulation and its treatment in a case of retinopathy of prematurity]. Ret-Vit. 2016;24(1):70-3.

12. Erol MK, Coban DT, Özdemir Ö, Tunay ZÖ, Bilgin AB, Dogan B. Spectral-domain OCT analyses of macular changes after ranibizumab therapy for Type 1 retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52(3):152-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Ozdek S, Unlu M, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Intravitreal anti-VEGF therapy as an adjunct to laser photocoagulation for severe aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Optom*. 2013;6(1):51-9. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
14. 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;8(0):0. [Epub ahead of print].
15. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]