



Daha Önce Tedavi Görmemiş Prematüre Retinopatisi Hastalarında Ranibizumabın Etkisi

Effect of Ranibizumab in Patients with Treatment-Naïve Retinopathy of Prematurity

✉ Hina Khalid¹, ✉ Tayyaba Gul Malik¹, ✉ Arooj Amjad¹, ✉ Iqra Khalid¹, ✉ Shahid Muhammad²

¹Yüksek Eğitim Tıp Enstitüsü/Lahor Genel Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Lahor, Pakistan

²Yüksek Eğitim Tıp Enstitüsü/Lahor Genel Hastanesi, Pediatri Kliniği, Lahor, Pakistan

Öz

Amaç: Tedavi görmemiş prematüre retinopatisi (ROP) hastalarında intravitreal ranibizumabın (İVR) hastalık regresyonu ve kurtarma tedavisi ihtiyacı açısından etkisini belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, İVR ile tedavi edilen daha önce tedavi görmemiş ROP olgularında hastalık regresyonu ve kurtarma tedavisine olan ihtiyaç değerlendirilmiştir. Taranan 188 hastanın 80'inde ROP mevcuttu. Çalışmaya tip 1 ROP ve agresif ROP (AROP) tanısı alan 38 hasta (76 göz) dahil edildi. Tedavi olarak aseptik koşullar altında bir kez 0,2 mg ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Hastalar tedavi sonrası 6. aya kadar izlendi. Nüks durumunda periferik avasküler retinaya argon lazer ile fotokoagülasyon yapıldı. Verilerin analizinde sürekli değişkenler için t-testi ve kategorik veriler için χ^2 testleri kullanıldı ve anlamlılık eşiği $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 19 erkek ve 19 kız hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 76 gözden 56'sı AROP ve 20'si tip 1 ROP idi. Tüm AROP olgularına kurtarma tedavisi yapılması gerektiği ve tedaviler arasında geçen süre ortalama $3,43 \pm 0,84$ hafta idi. Tip 1 ROP gözlerinin yüzde altmışında da lazer tedavisine ihtiyaç duyuldu. Tip 1 ROP olgularının gestasyonel yaşları AROP'tan biraz yüksekken doğum ağırlıkları daha düşüktü ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,081$ ve $p=0,27$). Ancak tip 1 ROP'ta tedaviler arasında geçen süre AROP'a göre anlamlı derecede uzundu ($p=0,0016$).

Sonuç: Ranibizumab, ilk hastalık regresyonunda etkindi ancak tüm AROP olguları ve tip 1 ROP olgularının %60'ında reaktivasyon görüldü. Özellikle AROP hastalarında ranibizumab enjeksiyonundan sonra takiplerin daha sık yapılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Ranibizumab, prematüre retinopatisi, bevacizumab, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü

Abstract

Objectives: To determine the effect of intravitreal ranibizumab (IVR) in patients with treatment-naïve retinopathy of prematurity (ROP) in terms of disease regression and need for rescue therapy.

Materials and Methods: This study evaluated disease regression and rescue therapy requirement in treatment-naïve ROP cases treated with IVR. Among 188 screened patients, 80 had ROP. Thirty-eight patients (76 eyes) with type 1 ROP and aggressive ROP (AROP) were included. Treatment involved a single dose of 0.2 mg ranibizumab injected under aseptic conditions. Patients were monitored post-treatment for up to 6 months. Recurrence of disease was managed with argon laser photocoagulation targeting the peripheral avascular retina. Data analysis utilized t-tests for continuous variables and χ^2 tests for categorical data, with a significance threshold of $p < 0.05$.

Results: The study included 19 males and 19 females, with 56 eyes having AROP and 20 eyes with type 1 ROP. All AROP cases required rescue therapy, with a mean interval of 3.43 ± 0.84 weeks between treatments. Sixty percent of type 1 ROP eyes also needed laser therapy. While type 1 ROP cases had slightly higher gestational age and lower birth weight compared to AROP, these differences were not statistically significant ($p=0.081$ and $p=0.27$, respectively). However, the interval between treatments was significantly longer in type 1 ROP than in AROP ($p=0.0016$).

Conclusion: Ranibizumab demonstrated effectiveness in initial disease regression but was linked to reactivation in all AROP and 60% of type 1 ROP cases, highlighting the importance of more frequent follow-ups after ranibizumab injection, particularly for AROP patients.

Keywords: Ranibizumab, retinopathy of prematurity, bevacizumab, anti-vascular endothelial growth factor

Cite this article as: Khalid H, Malik TG, Amjad A, Khalid I, Muhammad S. Effect of Ranibizumab in Patients with Treatment-Naïve Retinopathy of Prematurity. Turk J Ophthalmol. 2025;55:200-206

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Tayyaba Gul Malik, Yüksek Eğitim Tıp Enstitüsü/Lahor Genel Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Lahor, Pakistan
E-posta: tayyabam@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-1040-7114
Geliş Tarihi/Received: 19.03.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 23.06.2025

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2025.77992

Giriş

Prematüre retinopatisinin (ROP) tedavisinde intravitreal bevacizumab kullanımının temeli "Bevacizumab Prematür Retinopatisinde Anjiyojenik Tehditi Ortadan Kaldırır" ("Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity", BEATROP) klinik çalışmasıdır.¹ İntravitreal ranibizumab (İVR) kullanımı ile ilgili son bilgiler "Prematüre Retinopatisi ile Prematüre Doğan Bebeklerin Tedavisi için Lazer Tedavisi ile Karşılaştırılan Ranibizumab" ("Ranibizumab



Compared with Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity) çalışmasına dayanmaktadır.² 2019 yılında Avrupa İlaç Ajansı 0,2 mg ranibizumabın ROP tedavisi için kullanımına onay vermiştir. O zamandan beri, dünya çapında farklı bölgelerde gözlemlenen farklı hastalık paternleri nedeniyle tedavi yaklaşımları gelişmeye devam etmektedir. Literatür, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavisinden sonra hastalığın nüksetme eğiliminde olduğuna işaret etmektedir.³ Ayrıca, gelişmekte olan ülkelerde, doğum ağırlığı daha yüksek ve gebelik yaşları daha ileri olan bebeklerde de ROP bildirilmiştir.⁴ Bu, hastalık paterninin gelişmiş ülkelere farklı olduğunu göstermektedir. Hastalığın bu alanlarda tedaviye nasıl yanıt verdiğini daha iyi anlamak için bu bölgelerden gelen verilere ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, gelişmekte olan bir Güneydoğu Asya ülkesinde, üçüncü basamak bir merkezde daha önce tedavi almamış ROP hastalarında İVR etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu yarı deneysel çalışma, Temmuz ile Aralık 2024 tarihleri arasında Lahor Genel Hastanesi'nin Göz Hastalıkları bölümünde yürütüldü. Lahor Genel Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay numarası: LGH/297/24, tarih: 09.07.2024). Çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı ve muayene öncesinde, muayeneye başlarken ve tedaviye başlarken hastaların ebeveynlerinden sözlü bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma süresi boyunca 188 prematüre bebek tarandı ve 80 bebekte ROP saptandı. Gebeliğin 32. haftasında veya daha erken doğan preterm bebekler için oksijen konsantrasyonu %91 ila 95 arasında tutuldu.

Prematüre bebeklerde ROP prevalansı lokal bir çalışmadan %27 bulunmuştur.⁵ Prevalansı %27, güven aralığı %80 ve hata payını %5 olarak belirledikten sonra $n = Z^2 \cdot p \cdot (1-p) / d^2$ formülü kullanıldı.

Burada n = Gerekli örneklem büyüklüğü

Z = İstenilen güven düzeyine karşılık gelen Z-skoru (%80 güven için Z=1,28)

p = Tahmini prevalans (%27 veya 0,27)

d = Hata payıdır (%5 veya 0,05).

Bu hesaplama sonucunda taranması gereken bebek sayısı 129 bulundu. Bazı hastaların çalışmayı bırakacağı düşünüldükçe 188 bebek tarandı. Bunlar arasında 80 bebek ROP tanısı aldı. Tarama, Pakistan Prematür Retinopatisi Eğitimi ve Araştırma Birliği protokollerine uygun olarak gerçekleştirildi ve gebelik yaşı ≤ 35 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 2000 gram olan tüm prematüre bebekler dahil edildi. Hastalık evrelemesi indirekt oftalmoskop (20D lens ile) ve RetCam kullanılarak yapıldı. 0,5 cc %10 fenilefrin (Mediphrine, Medipak, Pakistan), 1 cc %1 siklopentolat (Cyclophen, Ethical, Pakistan) ve 3,5 cc yapay gözyaşı (Tears Plus, Allergan, Pakistan) karıştırılarak dilate edici damlalar hazırlandı. Tip 1 ROP şu şekilde tanımlandı:

- Zone I: Artı hastalığı olan herhangi bir evre ROP
- Zon I: Artı hastalığı olmayan evre 3 ROP
- Zon II: Artı hastalığı olan evre 2 veya 3 ROP

Tedavi almamış tip 1 ROP ve agresif posterior ROP (AROP) tanısı alan prematüre bebekler çalışmaya dahil edildi. AROP, 3. *International Classification of ROP (ICROP)* göre tanımlandı.⁶

Sistemik hastalığı, sepsis ve stabil olmayan solunum bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm tip 1 ROP ve AROP hastalarına tanıdan sonraki 72 saat içinde İVR enjeksiyonu yapıldı. Standart oftalmoloji cerrahi salonunda aseptik protokoller sıkı şekilde uygulandı. Konjonktival keseye %5'lik povidon-iyot (Pyodine, Brookes Pharmaceutical Labs [Pvt] Ltd, Pakistan) damlatıldı. Göz, dişli forseps kullanılarak stabilize edildi ve enjeksiyon, limbusun 1,5 mm posterioruna lens hasarına neden olmamaya özen göstererek yapıldı. Bir doz 0,02 mL içinde 0,2 mg ranibizumab (Patizra, Novartis Pharmaceuticals) enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra moksifloksasin içeren göz damlası (Vigamox, Alcon, Pakistan) damlatıldı ve spekulum çıkarıldı. Moksifloksasin göz damlası (Vigamox) beş gün boyunca günde dört kez olacak şekilde reçete edildi. Santral retinal arter perfüzyonunu değerlendirmek ve iyatrojenik retina yırtığı veya vitreus hemorajisi olup olmadığını kontrol etmek için indirekt oftalmoskopi yapıldı. Hastalar, tedavi sonrası 1. günde ve ardından yanıtlarına bağlı olarak haftalık aralıklarla altı aya kadar takip edildi.

Primer sonuç ölçütleri olarak hastalığın regresyonu (yeni damarların gerilemesi ve kenarın ortadan kalkması), ROP nüksü ve ilişkili komplikasyonlar olarak belirlendi. Regresyon ve reaktivasyon 3. ICROP kriterlerine göre tanımlandı.⁶ İnvolüsyon ve rezolüsyon belirtileri görüldüğünde regresyon düşünüldü. Reaktivasyon ise akut faz özelliklerinin nüksetmesi olarak tanımlandı. Kurtarma tedavisi için kriterler şunlardı:

- Vaskülarize ve avasküler retina bileşkesinde veya vitreusta yeni damarlar.
- Arka kutup damarlarının vasküler dilatasyonu ve kıvrımlı olması.
- Genellikle vasküler ve avasküler retina sınırında fibröz doku büyümesi.
- Yeni fibrovasküler proliferasyona bağlı lokalize traksiyon.
- Periferik retinanın geniş bir alanının avasküler ve iskemik kalması.

Hastalığın reaktivasyonu durumunda periferik avasküler retinaya argon lazer fotokoagülasyon (LFK) ile sekonder tedavi yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Veri toplama, RetCam yazılımı, bir Excel dosyası ve bu çalışma için özel olarak tasarlanmış bir form kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler t-testi, kategorik değişkenler ise χ^2 testi kullanılarak değerlendirildi. Nicel veriler yüzde ve frekans olarak değerlendirildi ve p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresi boyunca 188 hasta tarandı ve 80 bebekte ROP saptandı. Bu bebeklerin 28'inde (56 göz) AROP ve 10'unda (20 göz) tip 1 ROP (toplam 76 göz) mevcuttu. On dokuz

erkek ve 19 kız bebek vardı. Ortalama gestasyon yaşı (GY) $31,56 \pm 2,64$ (aralık, 20-37) haftaydı. Ortalama doğum ağırlığı $1487,85 \pm 394,75$ (aralık, 700-2500) gram ve ilk enjeksiyonda ortalama GY $36,86 \pm 2,5$ (aralık, 29-41) haftaydı. Kurtarma tedavisi $41,41 \pm 2,79$ (aralık, 32-46) haftada yapıldı.

İVR sonrası tam regresyon olmadığında lazer tedavisi kurtarma tedavisi olarak yapıldı. Tüm AROP'lu hastalar kurtarma tedavisine ihtiyaç duydu ve iki tedavi arasında geçen sürenin $3,43 \pm 0,84$ (aralık 2-6) hafta olduğu bulundu. Tip 1 ROP'lu gözlerin yüzde altmışında kurtarma tedavisi yapılması gerekti. [Şekil 1](#), İVR'den 4 hafta sonra izlenen AROP regresyonunu göstermektedir. [Şekil 2](#) ve [3](#)'te tip 1 ROP'lu prematüre bebekler gösterilmiştir. Klinik özellikler ve tedavi ile ilgili detaylar [Tablo 1](#)'de verilmiştir.

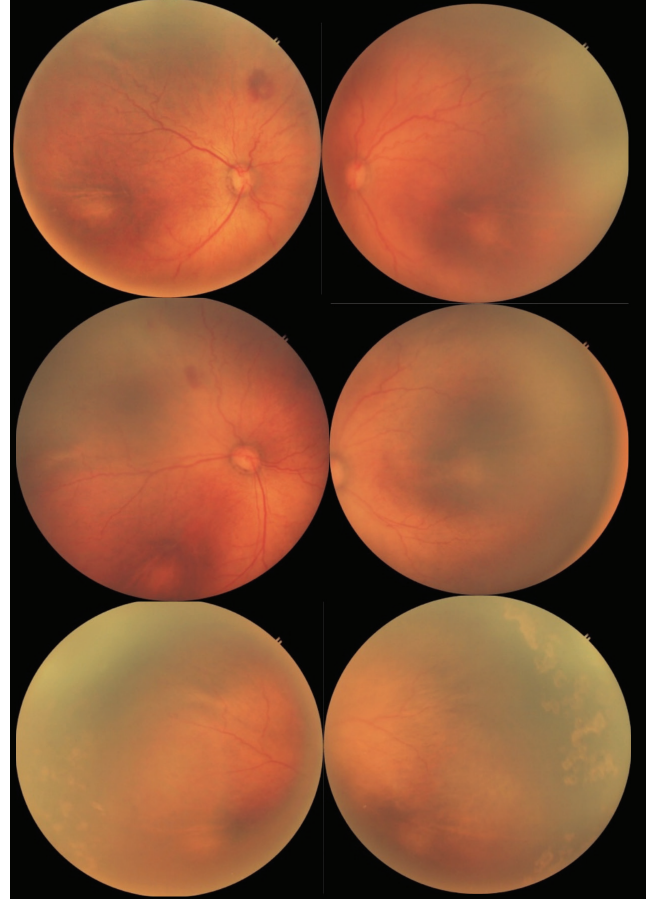
AROP ve tip 1 ROP gözler karşılaştırıldığında, tip 1 ROP grubunda ortalama GY biraz daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,081$). Benzer şekilde, ortalama doğum ağırlığı tip 1 ROP grubunda biraz daha düşüktü, ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,27$). İki tedavi arasında geçen süre özellikle tip 1 ROP olgularında AROP grubuna göre anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,0016$).

Tartışma

Sonuçlarımız, İVR tedavisi alan AROP olgularının %100'ünde ve tip 1 ROP olgularının %60'ında hastaların kurtarma tedavisine ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. Bu bulgular, hastalıkta yeniden aktivasyonunun yaygın görüldüğünü bildiren önceki literatürle tutarlıdır. Örneğin; Stahl ve ark.³ ilk başta iki enjeksiyonla tedavi edilen bebeklerin %14'ünde geç reaktivasyon olduğunu bildirmiştir. Enjeksiyondan sonraki 5. haftada hastalık regresyonu gözlenmiş, ancak 6. haftada reaktivasyon meydana gelmiş ve yeniden tedavi yapılması gerektirmiştir. Takip eden tedavilerden sonra, hastalık 8 hafta boyunca inaktif kalmış ancak 10. haftada tekrar aktif hale gelmiştir. İlk enjeksiyondan 17 hafta sonra yapılan üçüncü enjeksiyon ile regresyon daha yavaş ortaya çıkmış ancak tedavi edilen gözlerde ROP bulgusuna rastlanmamıştır. Buna karşılık, ilk enjeksiyondan sonra AROP hastalarımızda $3,43 \pm 0,84$ hafta ve tip 1 ROP hastalarımızda $4,67 \pm 1,03$ hafta boyunca regresyon görüldü. Bundan sonra LFK ile kurtarma tedavisi yapmak zorunda kaldık. Hastalık birkaç hafta içinde yeniden aktive olduğundan, ranibizumabın sistemik

emilimi nedeniyle kümülatif sistemik etkilere neden olabilecek ikinci enjeksiyondan kaçındık.

ROP yönetimi, anormal damar proliferasyonunu hedef alarak regresyon sağlayan anti-VEGF tedavilerin ortaya çıkmasıyla önemli ölçüde ilerlemiştir. Çalışmalarda İVR ile tedavi edilen gözlerde %75'i aşan regresyon oranları bildirilmiş olması ROP'un ilk regresyonunu indüklemeye İVR'nin etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda ilk regresyon tüm hastalarda görüldü, ancak etki uzun sürmedi. Bu nedenle, nüksün



Şekil 1. Üstte, 32. haftada 1200 gram doğan, agresif prematüre retinopatisi gelişen bir bebeğin ilk muayenesinde elde edilen görüntüler. Ortada, görüntü iyileştirme yapılmış görüntüler. Alttta, her iki gözde intravitreal ranibizumab tedavisinden 4 hafta sonra regresyon meydana geldiğini gösteren görüntüler yer almaktadır

Tablo 1. AROP ve tip 1 ROP hastalarının klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

Çalışılan parametre	AROP (n=56) (aralık)	Tip 1 ROP (n=20) (aralık)	p değeri
Ortalama gestasyonel yaş (GY), hafta	$30,71 \pm 3,57$ (20-34)	$32,4 \pm 1,71$ (30-37)	0,081
Ortalama doğum ağırlığı, gram	$1535,7 \pm 433$ (700-2500)	$1440 \pm 356,5$ (1000-2000)	0,27
İlk enjeksiyonda ortalama GY, hafta	$35,71 \pm 2,84$ (29-39)	$38 \pm 2,2$ (36-41)	0,014*
Kurtarma tedavisinde ortalama GY, hafta	$39,14 \pm 2,69$ (32-41)	$43,67 \pm 2,88$ (40-46)	0,0004*
İlk tedavi ve kurtarma tedavisi arasındaki ortalama süre, hafta	$3,43 \pm 0,84$ (2-4)	$4,67 \pm 1,03$ (4-6)	0,0016*
Lazer gerektiren göz oranı	%100	%60	0,0033*

* $p < 0,05$, ROP: Prematüre retinopatisi, AROP: Agresif prematüre retinopatisi

önemli bir sorun olmaya devam ettiğini söyleyebiliriz. Bazı çalışmalarda nöks oranları %41,5'e kadar çıkarken, Bassiouny ve ark.'nın⁷ çalışmasında olduğu gibi bazı çalışmalarda nöks oranlarının %2,3 gibi düşük düzeylerde olduğu bildirilmiştir. Nöks oranlarındaki değişkenlik, dahil etme kriterleri, dozaj ve takip protokollerindeki farklılıklara bağlanabilir. Örneğin; Wong ve ark.⁸ İVR ile nöksün tipik olarak 41 ila 42 haftalık postmenstrüel yaş (PMY) arasında meydana geldiğini bulmuş ve bu kritik dönemde hastaların dikkatli takip edilmesi gerektiğine dikkat çekmişlerdir.

Sahinoglu-Keskek ve ark.⁹ tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, başlangıçta İVR ile tedavi edilen AROP'lu 8 prematüre bebeğin 15 gözünü analiz edilmiştir. Enjeksiyondan ortalama 5 hafta sonra reaktivasyon meydana gelmiş ve sadece iki göze ikinci kez İVR enjeksiyonu yapılması gerekmiştir. Bu bulgular, AROP'da reaktivasyon aralıklarının daha kısa olduğunu gösteren sonuçlarımız ile uyumludur. Ancak olgularımızda nöks sonrası yapılan LFK olumlu sonuçlar vermiştir.

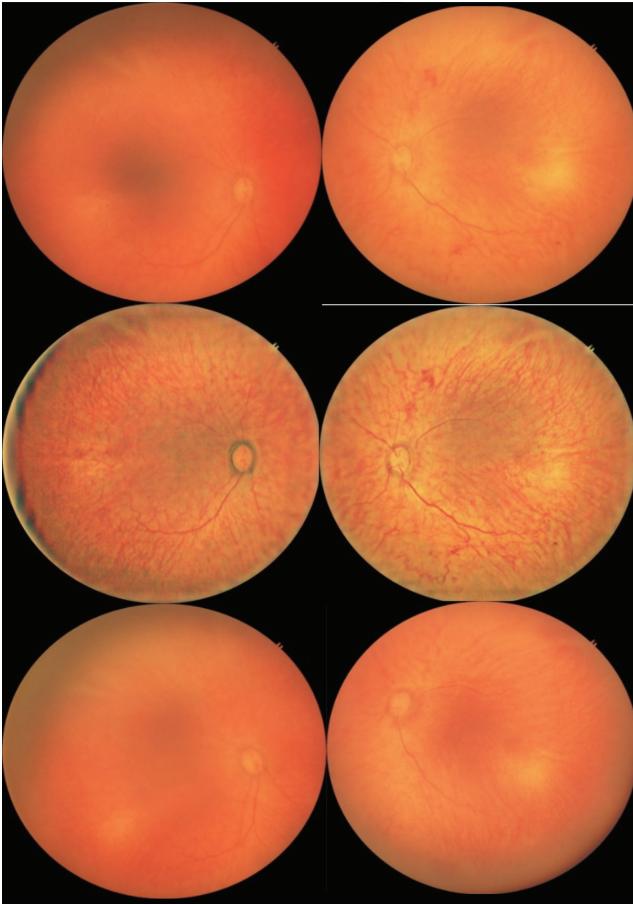
Anti-VEGF enjeksiyonundan sonra 35. haftaya veya postmenstruel 69. haftaya kadar nöks görülebildiği için İVR

sonrası uzun süreli takip gereklidir.^{10,11} Zone I ROP, düşük Apgar skoru ve çoklu doğum gibi yüksek riskli olgularda uzun süreli takip özellikle çok önemlidir.

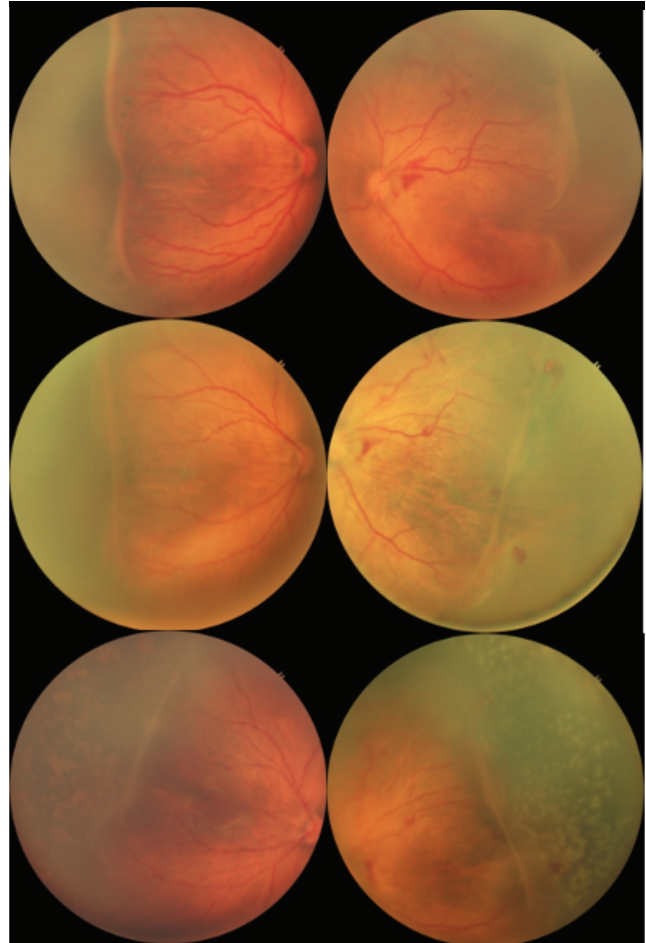
AROP olgularımızda %100 nöks gelişti. Bununla birlikte, Ling ve ark.¹² İVR grubunda nöks oranının %20,8 ve tedaviler arasında geçen ortalama sürenin ise $8,3 \pm 1,6$ hafta olduğunu bildirmiştir.

Yeni anti-VEGF ilaçların geliştirilmesi ile birlikte, farklı anti-VEGF ajanları karşılaştıran çalışmalar, conbercept ve ranibizumabın ROP tedavisinde etkili olduğunu, ancak conbercept ile nöks oranlarının daha düşük ve tedaviler arasında geçen sürenin daha uzun olduğunu göstermektedir.¹³ Öte yandan, çok merkezli prospektif bir çalışmada, conbercept (%16,67) ve ranibizumab (%23,34) nöks oranları benzer bulunmuştur.¹⁴ Ancak, reaktivasyon aralığı kohortumuzdan daha uzundu.

Çalışmamızda tüm hastalarda başlangıçta regresyon görüldü. Xu ve ark.¹⁵ ise tekrarlayan enjeksiyonlar, lazer tedavisi, vitrektomi veya bu tedavilerin kombinasyonları ile başarısızlık oranının %11 olduğunu bildirmiştir. En sık görülen başarısızlık



Şekil 2. Üstte, 27. haftada 1100 gram doğan prematüre bir bebeğin ilk muayenesinde elde edilen görüntüler. Zon 2, Evre 3 ve artı hastalığı. Ortada, intravitreal ranibizumab enjeksiyonu sonrası tam olmayan regresyon izlenmektedir. Altta, reaktivasyon nedeniyle lazer tedavisi yapıldıktan sonra elde edilen görüntüler yer almaktadır



Şekil 3. Yirmi dokuzuncu haftada 1800 gram doğan, prematüre Zon 2 posterior, evre 3 bebek. Üstte, intravitreal ranibizumab enjeksiyonundan önce. Ortada, enjeksiyondan sonra. Altta, tam olmayan regresyon sonrası avasküler retinaya alt lazer tedavisi yapıldıktan sonra elde edilen görüntüler yer almaktadır

belirtileri artı hastalığı ve evre 3 ROP nüksü idi. Süren ve ark.¹⁶ ve Lee ve ark.¹⁷ tarafından yapılan çalışmalarda aflibercept, ranibizumabdan daha uzun etkinlik göstermiş ve nüks oranları daha düşük bulunmuştur. Yarılanma ömrü daha uzun olan bevacizumabın da nüks oranı daha düşük bulunmuştur, ancak sistemik yan etkilerden endişe duyulmuştur.

Son çalışmalarda, kullanılan ilk tedaviye göre bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulduğunun altı çizilmektedir.^{18,19} İVR, refraktif ve anatomik sonuçları nedeniyle tercih edilirken, sistemik VEGF baskılanmasının getireceği riskler nedeniyle nükslerde tekrar kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Şu anda bu kadar çok seçenek mevcutken, ajan seçimi genellikle hastalık şiddetine, tutulan retina bölgesine ve bireysel risk faktörlerine bağlıdır. Bazı çalışmalarda, yeniden tedavi ihtiyacı olduğunda farklı dozlarda İVR kullanılmasının sonuçları karşılaştırılmıştır. Ahmed ve ark.²⁰ düşük doz İVR ile tam retinal vaskülarizasyon sağladıklarını ve tedavi tekrarına gerek kalmadığını bildirmiştir, ancak bu yöntemin etkinliği ve güvenliğini doğrulamak için daha büyük ölçekli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Periferik retina ablasyonu nedeniyle lazer tedavisinde komplikasyon oranları daha yüksek olsa da tedavi ile tedavi tekrarı arasındaki süre anti-VEGF ajanlara göre anlamlı derecede daha uzundur.²¹ Öte yandan, anti-VEGF ajanlar, lazer tedavisine kıyasla daha hızlı etki gösterdiği için, özellikle lazer tedavisinin kısa süreli retina dekolmanına daha sık neden olduğu postmestruel yaşı 36 haftadan küçük agresif olgularda tercih edilmektedir.²² Reaktivasyon riski, tedavi sırasında PMY'nin küçük olması ve AROP ile artmaktadır.^{8,23} Çalışmamızda AROP hastalarının GY'si tip 1 ROP hastalarından daha düşük olması nedeniyle bu sonuç çalışmamızda bir dereceye kadar geçerlidir. Benzer şekilde, çok değişkenli analizlerde, anti-VEGF tedavisi yapılırken PMY'nin ≤35 hafta olması ve AROP reaktivasyonun önemli prediktörleri olarak tanımlanmıştır.²⁴

Anti-VEGF tedavisine ek olarak yapılacak lazer tedavisinin zamanlaması tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Kim ve ark.²⁵ enjeksiyondan sonra 0-8 gün içinde (medyan 3 gün) 810 nm diyot lazer kullandıklarını ve iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Nüks eden olgularda lazer tedavisini tercih eden diğerleri tedaviyi enjeksiyondan 4 ila 14 hafta sonra gerçekleştirmiştir.²⁶

Enjeksiyon ve lazer tedavisi arasındaki ideal sürenin belirlenmesi zordur çünkü hastalığın ilaca yanıtı, nüks paternleri, Zon 1'in ötesinde retinada vasküler büyüme, bebek ağırlığı, PMY, sistemik hastalıklar ve izlemlere devam durumu gibi faktörlerden etkilenmektedir. Bu, özellikle izlemlere uyumun sınırlı olabileceği kırsal kesimde zorluk oluşturmaktadır.

Lazer tedavisi veya tekrar anti-VEGF enjeksiyonu geçerli seçenekler olmasına rağmen, anti-VEGF tedavisinden sonra lazer ablasyonunu geciktirmenin gerekçesi, vaskülarizasyonun kritik Zon 1 bölgesinin ötesine uzanmasına izin vermektir. Bazı olgularda, vasküler büyüme durmadan, tekrarlamadan veya

kötülemeden önce daha periferik bölgelere ilerler. Çalışmamızda 4 hafta sonra periferik retinaya lazer tedavisi yaptık ve normal damarların mümkün olduğunca büyümesini sağlamak için lazer seanslarını birden çok izleme yayılacak şekilde yaptık.

Parchand ve ark.²⁷ tarafından yapılan bir çalışmada arka zon I ROP'lu bebeklere hemen İVR enjeksiyonu yapılmış ve zon I koruyucu lazer ablasyon 4. haftada gerçekleştirilmiştir. Bu olgularda kombine İVR ve zon I koruyucu lazer ablasyonu etkili olmuştur.

Gangwe ve ark.²⁸ başlangıçta İVR ile tedavi edilen AROP'lu bebeklerde erken ve ertelenen lazer tedavisinin sonuçlarını karşılaştırmıştır. Erken lazer tedavisi (Grup 1) 1. haftada yapılırken, ertelenen lazer tedavisi ise (Grup 2) 6. haftada veya eğer nüks meydana gelirse daha erken yapılmıştır. Yapısal sonuçlar gruplar arasında benzer bulunurken ertelenen lazer tedavisinde daha az noktaya lazer yapılması gerekmiştir. AROP gibi ciddi olgularda, İVR ile kombine lazer tedavisi yapıldığında umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Kim ve ark.²⁵ ve Dudani ve ark.²⁹ tarafından yapılan çalışmalarda fibrovasküler proliferasyonun başarılı bir şekilde gerilemesi sağlanmış ve bu kombine yaklaşımla nüksün azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, müdahalede gecikilmesi olumsuz sonuçlara neden olabileceğinden, İVR sonrası lazer tedavisinin zamanlaması kritiktir.

Tekrarlanan enjeksiyonların yararlarından biri, Xia ve ark.³⁰ tarafından tarif edildiği gibi lazer tedavisi ile elde edilemeyen retinanın tam vaskülarizasyonudur. Hastaların %54,3'ünde tekrarlanan enjeksiyonlarla tam vaskülarizasyon sağlandığını ve GY'nin 29 haftadan büyük olmasının tam vaskülarizasyonun önemli bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir.

Ranibizumabın bevacizumab gibi diğer anti-VEGF ajanlara kıyasla sistemik yarılanma ömrünün daha kısa olması nüks oranının yüksek olmasında etkili olabilir. Buna rağmen, İVR'nin tekrarlanan enjeksiyonları ile tam retinal vaskülarizasyon elde edilebilmesi, primer ve sekonder tedavi olarak kullanılabilmesini göstermektedir.

ROP yönetiminde önemli bir zorluk, anti-VEGF verilen gözlerin %22-38'inde gözlenen bir durum olan persistan avasküler retinadır (PAR). PAR'ın, retina dekolmanı ve vasküler bozukluklar gibi uzun dönem riskleri vardır. Bu nedenle, İVR ile tedavi edilen bebeklerin geç ortaya çıkan nüksler ve vasküler değişiklikleri için uzun süre izlenmesi gerekir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma, ROP tedavisinde İVR ile elde edilen klinik sonuçları, karşılaşılan zorlukları ve tedavi stratejilerini, diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile destekleyerek ele almaktadır. Çalışmanın kısıtlılıkları arasında takip süresinin kısa olması sayılabilir çünkü uzun dönem sonuçlar ve altı aydan geç ortaya çıkabilecek gecikmiş reaktivasyon değerlendirilememiştir. İlacın sistemik emilimi göz önünde bulundurularak, bu çalışmada sadece tek bir enjeksiyon yapıldı ve kurtarma tedavisi İVR yerine lazer tedavisi tercih edildi. Bir kontrol grubunun olmaması ve tek bir merkezde gerçekleştirilmesi, farklı popülasyonlarda veya sağlık

hizmeti koşullarında çalışma sonuçlarının genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Bu kısıtlılıklar, ranibizumab ROP'ta ilk başta regresyon sağlamada etkili olsa da, uzun dönem etkinliği ve güvenliğini belirlemek için daha büyük, farklı popülasyonların dahil edildiği ve takip süreleri uzun olan daha fazla sayıda çalışma yapılmasının gerekli olacağını düşündürmektedir.

Sonuç

İVR, özellikle zon I hastalık ve AROP'da güçlü bir seçenektir. Nüks ve PAR gibi zorluklara rağmen, elde edilen anatomik sonuçlara bakıldığında İVR, ROP tedavisinin temel taşlarından. Anti-VEGF ajanlar ve kombinasyon stratejilerindeki devam eden gelişmeler, bu kırılgan popülasyonda sonuçların iyileştirilmesi için umut vaat etmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Lahor Genel Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay numarası: LGH/297/24, tarih: 09.07.2024).

Hasta Onayı: Muayene öncesinde, muayeneye başlarken ve tedaviye başlarken hastaların ebeveynlerinden sözlü bilgilendirilmiş onam alındı.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.K., T.G.M., A.A., I.K., S.M., Konsept: H.K., T.G.M., A.A., I.K., S.M., Dizayn: H.K., T.G.M., Veri Toplama veya İşleme: H.K., T.G.M., A.A., I.K., S.M., Analiz veya Yorumlama: H.K., T.G.M., Literatür Arama: H.K., T.G.M., Yazan: T.G.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- 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;364:603-615.
- Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, Li J, Liew M, Maier R, Zhu Q, Marlow N. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1551-1559.
- Stahl A, Bründler MC, Lagrèze WA, Molnár FE, Barth T, Eter N, Guthoff R, Krohne TU, Pfeil JM; CARE-ROP Study Group. Ranibizumab in retinopathy of prematurity - one-year follow-up of ophthalmic outcomes and two-year follow-up of neurodevelopmental outcomes from the CARE-ROP study. *Acta Ophthalmol*. 2022;100:e91-e99.
- Sadiq MA, Karamat I, Khan AA. Retinopathy of prematurity in Pakistan. *J AAPOS*. 2016;20:541-542.
- Rauf A, Saigol HK, Chauhan K, Akbar S, Chaudhary NI. Prevalence of retinopathy of prematurity in premature neonates visiting Sir Gangaram Hospital Lahore. 2023. *Pak J Med Health Scie*. 2023;17:206.
- Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, Binenbaum G, Blair M, Peter Campbell J, Capone A Jr, Chen Y, Dai S, Ellis A, Fleck BW, Good WV, Elizabeth Hartnett M, Holmstrom G, Kusaka S, Kychenthal A, Lepore D, Lorenz B, Martinez-Castellanos MA, Özdek Ş, Ademola-Popoola D, Reynolds JD, Shah PK, Shapiro M, Stahl A, Toth C, Vinekar A, Visser L, Wallace DK, Wu WC, Zhao P, Zin A. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128:e51-e68.
- Bassiouny RM, Gaafar WM, El Nokrashy A, Abdelhameed AG, Attallah EA, Elgharib AG, Bassiouny MR. Clinical outcome following reinjection of ranibizumab for reactivation of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2022;36:2137-2143.
- Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina*. 2015;35:675-680.
- Sahinoglu-Keskek N, Akkoyun I, Torer B. Favorable outcomes in the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31:179-183.
- Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1000-1006. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2013;131:212.
- Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology*. 2016;123:1845-1855.
- Ling KP, Liao PJ, Wang NK, Chao AN, Chen KJ, Chen TL, Hwang YS, Lai CC, Wu WC. Rates and risk factors for recurrence of retinopathy of prematurity after laser or intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monotherapy. *Retina*. 2020;40:1793-1803.
- Cheng Y, Zhu X, Linghu D, Liang J. Comparison of the effectiveness of conbercept and ranibizumab treatment for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2020;98:e1004-e1008.
- Wu FY, Yu WT, Zhao DX, Pu W, Zhang X, Gai CL. Recurrence risk factors of intravitreal ranibizumab monotherapy in retinopathy of prematurity: a retrospective study at one center. *Int J Ophthalmol*. 2023;16:95-101.
- Xu Y, Deng G, Zhang J, Zhu J, Liu Z, Xu F, Zhou D. Efficacy of four anti-vascular endothelial growth factor agents and laser treatment for retinopathy of prematurity: a network meta-analysis. *Biomol Biomed*. 2023;24:676-687.
- Stiren E, Özkaya D, Çetinkaya E, Kalaycı M, Yiğit K, Küçük ME, Erol MK. Comparison of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept in retinopathy of prematurity treatment. *Int Ophthalmol*. 2022;42:1905-1913.
- Lee CC, Chiang MC, Chu SM, Wu WC, Ho MM, Lien R. Clinical risk factors for retinopathy of prematurity reactivation after intravitreal antivascular endothelial growth factor injection. *J Pediatr*. 2024;273:113913.
- Patel NA, Acaba-Berrocal LA, Hoyek S, Fan KC, Martinez-Castellanos MA, Bauml CR, Harper CA, Berrocal AM; Retinopathy of Prematurity Injection Consortium (ROPIC). Comparison in retreatments between bevacizumab and ranibizumab intravitreal injections for retinopathy of prematurity: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2023;130:373-378.
- Kubota H, Fukushima Y, Nandianti AB, Endo T, Nishida K. Retinal blood vessel formation in the macula following intravitreal ranibizumab injection for aggressive retinopathy of prematurity. *Cureus*. 2024;16:e60005.
- Ahmed IS, Hadi AM, Hassan HH. Efficacy of ultra-low-dose (0.1 mg) ranibizumab intravitreal injection for treatment of prethreshold type 1 retinopathy of prematurity: a case series. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30:40-47.
- Wang Z, Zhang Z, Wang Y, Di Y. Effect of ranibizumab on retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:897869.
- Barry GP, Yu Y, Ying GS, Tomlinson LA, Lajoie J, Fisher M, Binenbaum G; G-ROP Study Group. Retinal detachment after treatment of retinopathy of prematurity with laser versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology*. 2021;128:1188-1196.
- Chan JTT, Lam CPS, Kwok MKM, Wong RLM, Lee GKY, Lau WWY, Yam JCS. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. *Sci Rep*. 2016;6:27082.
- Iwahashi C, Utamura S, Kuniyoshi K, Sugioka K, Konishi Y, Wada N, Kusaka S. Factors associated with reactivation after intravitreal bevacizumab or ranibizumab therapy in infants with retinopathy of prematurity. *Retina*. 2021;41:2261-2268.

25. 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;34:77-82.
26. Tandon M, Vishal MY, Kohli P, Rajan RP, Ramasamy K. Supplemental laser for eyes treated with bevacizumab monotherapy in severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmol Retina*. 2018;2:623-628.
27. Parchand SM, Agrawal D, Gangwe A, Saraogi T, Agrawal D. Combined intravitreal ranibizumab and zone I sparing laser ablation in infants with posterior zone I retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:2164-2170.
28. Gangwe AB, Agrawal D, Gangrade AK, Parchand SM, Agrawal D, Azad RV. Outcomes of early versus deferred laser after intravitreal ranibizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:2171-2176.
29. Dudani AI, Dudani AA, Dudani K, Dudani AA. Combination therapy of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70:703-704.
30. Xia F, Lyu J, Peng J, Zhao P. Repeated intravitreal ranibizumab for reactivated retinopathy of prematurity after intravitreal ranibizumab monotherapy: vascular development analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260:2837-2846.