

## Retinopathy of Prematurity; A Review Article

Roohipoor R, MD; Riazi Esfahani H, MD; Senior K, MD; Karkhaneh R, MD; Zarei M, MD; Bazvand F, MD;  
Ebrahimiadib N, MD\*

National ROP Screening Center, Retina Department, Farabi Eye Hospital, Eye Research Center, Tehran University of Medical Sciences

\* Corresponding author: nazanin.ebrahimiadib@gmail.com

Retinopathy of prematurity (ROP) is the main reason of preventable blindness in pediatric age group. In this disease, incomplete development of retinal vessels in a premature neonate cause retinal ischemia and formation of retinal new vessel, which can result in retinal detachment and vision loss. Early diagnosis and intervention can prevent blindness; therefore, timely screening should be highlighted in these infants. The most important risk factors for developing ROP in a premature infant are low birth weight and low gestational age. Other possible predisposing elements are genetic, supplementary oxygen and variations in blood oxygen level, blood transfusion, sepsis, and blood glucose level. In developed countries, chances of ROP causing blindness is less than 10%, whereas this proportion is up to 40% in developing countries due to limitations in resources, neonatal care and NICU facilities, and availability of retinal exam. Therefore, it is recommended that screening guidelines be customized in each country. Based on a research conducted at Farabi eye Hospital in Tehran, 2016, screening guidelines in Iran has been defined as gestational age  $\leq 32$  weeks and gestational weight  $\leq 2000$  gram. Following this guideline, infants need treatment can be identified with a sensitivity of about 100%, while unnecessary exams will be at its lowest rate. Using screening recommendations of American Academy of Pediatrics would miss 8.4% ROP requiring treatment in this cohort. The first retinal examination of premature infants with gestational age of  $\leq 27$  weeks should be at 31<sup>st</sup> week of postmenstrual age. This time for neonates with gestational age of 28-32 weeks is at 4-6 weeks after birth or postmenstrual age of 31-33 weeks (whichever is later). An international committee of ROP classified retina (with the centration of optic nerve) into 3 zones (I-III) and categorized severity of ROP into 5 stages (1-5). Plus disease, which is defined as vascular dilation and tortuosity in posterior pole, shows severity of disease and it is an indication for treatment. Guidelines for examination follow up and treatment is based on this international classification. 90% of ROP spontaneously regress in stage 1 and 2. Of those with aggressive posterior ROP, approximately 17% progress to retinal detachment. The gold standard of treatment of ROP is laser, which ablates avascular retina and helps control the activity of disease and regression of new vessels. Intravitreal injections of anti VEGF (Bevacizumab) has been recently considered the treatment of choice for treatment of zone I ROP. Although the regression time is shorter in the injection group, these babies require a longer follow-up time for the retina to become fully vascularized and should be monitored for the possible complications may occur in avascular retina. Recurrence showed to be more common in posterior zone II cases. Fluorescein angiography can be helpful in suspicious cases of recurrence due to its potential in differentiating new vessels from shunt vessels. Scleral buckling and vitrectomy are treatment options when there is a retinal detachment. Overall, children with ROP need a long life follow-up for managing the possible complications, of which the most devastating are retinal detachment and glaucoma.

**Keywords:** Intravitreal Anti VEGF Injection, Laser, Screening, Retinopathy of prematurity

- Bina J Ophthalmol 2018; 24 (1): 50-68.

### مقاله مروری بر متون رتینوپاتی نوزادان نارس

دکتر رامک روحی پور<sup>۱</sup>، دکتر حمید ریاضی اصفهانی<sup>۲</sup>، دکتر خسرو سنیار<sup>۳</sup>، دکتر رضا کارخانه<sup>۴</sup>، دکتر محمد زارعی<sup>۵</sup>، دکتر فاطمه بازوند<sup>۶</sup> و دکتر نازنین ابراهیمی ادیب<sup>۷</sup>

رتینوپاتی نوزادان نارس (ROP) علت اصلی نابینایی قابل پیشگیری در کودکان است. این بیماری در نوزادان نارس که عروق شبکیه آنها کامل نشده، روی می‌دهد. عدم تکامل عروق شبکیه منجر به ایسکمی و به وجود آمدن عروق جدید می‌گردد.

تشخیص و مداخلات درمانی زودهنگام می‌تواند مانع نابینایی در بسیاری از این کودکان گردد. بنابراین غربالگری ROP از اهمیت بسیاری برخوردار است. شایع‌ترین علت ROP، نارسی و کم وزن بودن نوزاد هنگام تولد می‌باشد، اگرچه دریافت اکسیژن مکمل و تغییرات سطح اکسیژن نیز در پیشرفت بیماری تاثیر دارد. عوامل ژنتیکی ممکن است باعث افزایش خطر بروز ROP شوند. انتقال خون، غلظت گلوکز و همچنین عفونت‌های دوران نوزادی می‌توانند از عوامل خطر برای ROP باشند. در کشورهای توسعه یافته احتمال نابینایی ناشی از ROP کم‌تر از ۱۰ درصد می‌باشد ولی در کشورهای در حال توسعه به دلیل محدودیت‌هایی که در معاینه شبکیه و پی‌گیری بیماران و تسهیلات NICU وجود دارد، این نسبت به ۴۰ درصد می‌رسد. به همین دلیل توصیه می‌شود معیارهای غربالگری در هر کشور بومی‌سازی گردد. در مطالعه‌ای که در بیمارستان فارابی تهران در سال ۱۳۹۵ صورت گرفت، نشان داده شد که معیارهای غربالگری مناسب برای نوزادان در ایران gestational age مساوی یا کم‌تر از ۳۲ هفته و یا وزن هنگام تولد مساوی یا کم‌تر از ۲۰۰۰ گرم می‌باشد. این معیار دارای حساسیت تقریباً ۱۰۰ درصد در تشخیص نوزادان مبتلا به ROP نیازمند به درمان می‌باشد و هم‌زمان از معاینات غیرضروری نیز جلوگیری می‌کند. در این مطالعه مشخص شد که در صورت استفاده از معیارهای غربالگری توصیه شده در آمریکا، ۸/۴ درصد نوزادان ایرانی مبتلا به ROP که نیازمند درمان هستند، تشخیص داده نمی‌شوند. اولین معاینه نوزادان نارس با سن کم‌تر یا مساوی ۲۷ هفته، در هفته ۳۱ صورت می‌گیرد. نوزادان با سن ۲۸-۳۲ هفته باید در هفته ۴ تا ۶ بعد از تولد یا در هفته ۳۱ تا ۳۳ postmenstrual (هر کدام که دیرتر بود)، معاینه شوند. براساس تقسیم‌بندی بین‌المللی ROP شبکیه از جلو به عقب به سه ناحیه (zone I-III) با مرکزیت عصب بینایی و تغییرات شبکیه بر اساس شدت بیماری به ۵ مرحله (stage ۱-۵) تقسیم می‌گردند. بیماری پلاس (Plus) که با گشاد و پیچ و خم‌دار شدن عروق پل خلفی مشخص می‌گردد نیز از علایم شدت بیماری و نیاز به درمان می‌باشد. بر اساس این تقسیم‌بندی بین‌المللی، راهنمای پی‌گیری و اندیکاسیون درمان تعریف می‌گردد. تقریباً ۹۰ درصد از ROP در مراحل ۱ و ۲ پسرفت می‌کنند. با این حال ۱۷ درصد نوزادانی که ROP تهاجمی خلفی (aggressive posterior ROP) دارند، دچار جداشدگی شبکیه می‌شوند. درمان استاندارد، لیزر می‌باشد اما به نظر می‌رسد در موارد zone I درمان با تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه جای خود را به عنوان درمان اصلی باز کرده است. اگر چه زمان پسرقت بیماری در گروه تزریق کوتاه‌تر است اما پی‌گیری طولانی‌مدت لازم است چرا که عروق شبکیه ممکن است تا مدت‌ها کامل نشود و عوارض ناخواسته رخ دهد. موارد zone II که با تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه درمان شده‌اند، عود بیش‌تری نسبت به لیزر نشان داده‌اند. آنژیوگرافی فلورسین، در موارد مشکوک به عود، با نشان دادن نشت و افتراق عروق شانت از عروق جدید می‌تواند کمک‌کننده باشد. از دیگر درمان‌ها، ویتروکتومی و باکل اسکلرا می‌باشد که در موارد کشش و کندیگی شبکیه اندیکاسیون دارد. در کل، بیماری ROP به دلیل عوارض دیررس نیاز به پی‌گیری در تمام دوران زندگی دارند. جدی‌ترین عوارض در این مرحله جداشدگی شبکیه و گلوکوم زاویه بسته می‌باشند.

**کلمات کلیدی:** تزریق بواسیزوماب داخل ویتره، رتینوپاتی نوزادان نارس، غربالگری و لیزر

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۷؛ دوره ۲۴، شماره ۱: ۶۸-۵۰.

• پاسخ‌گو: دکتر نازنین ابراهیمی ادیب (e-mail: nazanin.ebrahimiadib@gmail.com)

۱- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی تهران - تهران - ایران

۲- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی تهران - تهران - ایران

۳- فلوشیپ بیماری‌های شبکیه - دانشگاه علوم پزشکی تهران - تهران - ایران

تهران - میدان قزوین - بیمارستان فارابی

## مقدمه

رتینوپاتی نوزادان نارس (ROP) بیماری است که شبکیه نوزادان نارس را درگیر می‌کند و در نوزادانی رخ می‌دهد که عروق شبکیه آن‌ها کامل نشده است.<sup>۱</sup> این بیماری علت اصلی نابینایی در

کودکان در سراسر جهان به شمار می‌رود<sup>۲</sup> و از آن جهت اهمیت

دارد که قابل پیشگیری می‌باشد.

ROP نخستین بار در امریکا در سال ۱۹۴۲ تحت عنوان

Retrofetal fibroplasia (RLF) نامگذاری شد. قبل از ساخته شدن

ROP شدید بود که در نوزادان نارس بزرگتر، در هند و کشورهای در حال توسعه به وقوع پیوست.<sup>۱۶</sup>

بروز نابینایی در نوزادان به علت ROP به نسبت کم است (تقریباً ۱ در ۸۲۰ نوزاد)، که به دلیل مراقبت خوب دوران نوزادی و همچنین غربالگری و درمان مناسب می‌باشد. حدود ۵۰۰۰۰ کودک در جهان به علت ROP نابینا هستند.<sup>۱۷</sup>

در کشورهای با درآمد سالانه بالا، خطر نابینایی ناشی از ROP، کم‌تر از ۱۰ درصد می‌باشد اما در کشورهای با درآمد سالانه کم یا متوسط، به دلیل محدودیت‌هایی که در معاینه شبکیه و پی‌گیری بیماران وجود دارد، این میزان به بیش از ۴۰ درصد می‌رسد. ROP در کشورهای توسعه یافته به طور معمول در نوزادان با وزن کم (کمتر یا مساوی ۱۲۵۰ گرم با میانگین ۷۰۰ گرم) اتفاق می‌افتد. در کشورهای در حال توسعه معمولاً در نوزادان نارس بزرگتر (کمتر یا مساوی ۲۰۰۰ گرم با میانگین ۱۴۰۰) رخ می‌دهد.<sup>۱۸</sup>

### فیزیوپاتولوژی

عوامل متعددی در ایجاد بیماری ROP نقش دارند. عروق سطحی شبکیه از حدود هفته ۱۴ جنینی شروع به نمو می‌کنند (vasculogenesis)<sup>۱۹</sup> و عروق عمقی شبکیه در حدود هفته ۲۰ از طریق جوانه زدن از عروق تشکیل شده قبلی (angiogenesis) شکل می‌گیرند.<sup>۱۸</sup> این عروق در سمت نازال شبکیه در هفته ۳۶ و در سمت تمپورال در هفته ۴۰ کامل می‌شوند.<sup>۱۹</sup> شبکیه یکی از آخرین بافت‌های جنین می‌باشد که رگ‌زایی (vasculogenesis) در آن اتفاق می‌افتد، فرایندی که وابسته به هیپوکسی فیزیولوژیک می‌باشد.<sup>۲۰</sup> عروق کورویید قبل از عروق شبکیه یعنی در هفته ۹-۶ حاملگی شروع به تشکیل شدن می‌کنند و در هفته ۲۰ حاملگی به طور کامل بالغ می‌شوند. هیپوکسی فیزیولوژیک باعث آزاد شدن VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) و IGF-1 (Insulin Like Growth Factor-1) شده و به این ترتیب رگ‌دار شدن طبیعی شبکیه را موجب می‌شود که از سرعصب بینایی شروع شده و به محیط گسترش می‌یابد.<sup>۲۱</sup>

شبکه‌ای از آستروسیت‌ها از طریق عصب بینایی وارد شبکیه شده، به محیط رشد می‌کنند و مانند بستری برای رگ‌دار شدن شبکیه عمل می‌کنند.<sup>۲۲</sup> آستروسیت‌ها VEGF ترشح می‌کنند و سبب رشد سلول‌های اندوتلیال در امتداد آستروسیت‌ها می‌شوند.<sup>۲۳</sup> البته پری‌سیت‌ها هم با ترشح VEGF رشد عروق را تحریک می‌کنند.<sup>۲۴</sup>

وجود اکسیژن در پستانداران برای تولید ATP ضروری است.

انکوباتور، تعداد زیادی از نوزادان نارس فرصت زنده ماندن پیدا نمی‌کردند، ولی با ابداع آن در سال ۱۸۷۰ توسط Tarnier و Stephan تعداد بیش‌تری از نوزادان نارس زنده ماندند.<sup>۲۵</sup> با این وجود تا سال ۱۹۵۰ فقط ۸ درصد نوزادان نارس زنده می‌ماندند. در حالی که اکنون با استفاده از ونتیلاتور، سورفاکتانت و تغذیه وریدی، این میزان به ۳۸ درصد رسیده است.<sup>۲۶</sup>

در کشورهای توسعه یافته احتمال نابینایی ناشی از ROP کم‌تر از ۱۰ درصد می‌باشد ولی در کشورهای در حال توسعه این نسبت به ۴۰ درصد می‌رسد.<sup>۲۷</sup> شایع‌ترین علت ROP، نارس بودن و کم وزن بودن نوزاد هنگام تولد است، ولی علل دیگری مانند درمان با اکسیژن، جنسیت، سپسیس، کم‌خونی، خون‌ریزی داخل بطنی و انتقال خون هم در به وجود آمدن ROP نقش دارند.<sup>۲۷-۲۵</sup> در ۶۶ درصد نوزادان با وزن ۱۲۵۰ گرم یا کم‌تر و در ۸۲ درصد با وزن کم‌تر از ۱۰۰۰ گرم علایمی از ROP مشاهده شده است. اما فقط نوزادان با وزن تولد ۱۲۵۰ گرم یا کم‌تر مسیر پیش‌رونده بیماری را طی می‌کنند که در نهایت به threshold ROP منجر می‌شود.<sup>۲۸</sup>

نوزادان نارس علاوه بر اختلالات بینایی ممکن است مشکلات دیگری هم داشته باشند، شبکیه یک گستره از مغز می‌باشد،<sup>۲۹</sup> به طوری که در دوران جنینی بافت عروقی و بافت عصبی در کنار هم تکامل پیدا می‌کنند.<sup>۱۸</sup> از این رو هر فرایند پاتولوژیکی که در شبکیه رخ دهد می‌تواند مغز را هم متأثر کند<sup>۲۹</sup> علاوه بر کاهش شدید بینایی، نوزادان دچار ROP در معرض ناتوایی‌های دیگری ناشی از آسیب مغزی هم قرار دارند.<sup>۱۱</sup> در بررسی این کودکان در مقاطع سنی مختلف مواردی از جمله اختلالات حرکتی در ۵ سالگی<sup>۱۲</sup>، سطح پایین‌تر عملکرد تحصیلی در ۸ سالگی<sup>۱۳</sup> و سطح پایین‌تر کیفیت زندگی از لحاظ سلامت در ۱۰ سالگی گزارش شده است.<sup>۱۴</sup>

### اپیدمیولوژی

ROP علت اصلی قابل پیشگیری نابینایی در نوزادان نارس می‌باشد (در کشورهای صنعتی مانند ایالت متحده آمریکا و کشورهای در حال توسعه)<sup>۱۵</sup>. تاکنون سه همه‌گیری (اپیدمی) ROP رخ داده است. اولین همه‌گیری بین سال‌های ۱۹۴۰ تا ۱۹۵۰ در اروپا و آمریکای شمالی رخ داد که دلیل آن دادن اکسیژن بدون مانیتورینگ بود. دومین همه‌گیری، در کشورهای توسعه یافته بود که به دلیل زنده ماندن بیشتر نوزادان نارس و در نوزادان نارس با وزن تولد کم‌تر از ۱۰۰۰ گرم به وقوع پیوست و سومین همه‌گیری،

انژیوژنیک و به ویژه اریتروپویتین و VEGF شده، باعث توقف رشد عروق شبکیه و حتی از بین رفتن بعضی از عروق به وجود آمده می‌گردد.<sup>۲۲</sup> اما شبکیه در محیط به رشد خود ادامه می‌دهد بدون این که دارای عروق خونی باشد و همین روند باعث هیپوکسی ثانویه و ترشح عوامل proangiogenic مانند VEGF و اریتروپویتین شده، به دنبال آن باعث تحریک و به وجود آمدن عروق جدید یا همان فاز ۲ می‌شود. از آنجا که هیپوکسی باعث دژنراسیون و اشکالات موضعی بافت گلیالی اطراف عروق نیز می‌شود، عروق جدید داخل زجاجیه گسترش می‌یابند.<sup>۲۵</sup> این عروق جدید شبکیه را به خوبی مشروب نمی‌کنند، نشست دارند و سبب ایجاد بافت فیروز و کشش روی شبکیه و در نهایت جداشدگی شبکیه می‌گردند.

فاز ۱ (ROP)، بین هفته‌های ۳۰-۲۲ postmenstrual و فاز ۲ بین هفته‌های ۴۴-۳۱ postmenstrual اتفاق می‌افتد. به طور خلاصه در فاز ۱، افزایش نسبی اکسیژن و کاهش سطح VEGF و در فاز ۲ کاهش نسبی اکسیژن و افزایش سطح VEGF وجود دارد. آگاهی از این موضوع می‌تواند در پیش‌گیری و درمان زودهنگام در فاز ۱ و درمان در فاز ۲ کمک کند.

در اغلب نوزادان، ROP خودبه‌خود پسرفت می‌کند و شبکیه به طور طبیعی رگدار می‌شود. تقریباً ۹۰٪ از ROP ها در stage ۱ و ۲ پسرفت می‌کنند. با این حال ۱۷ درصد نوزادانی که aggressive posterior ROP دارند، دچار جداشدگی شبکیه می‌شوند.<sup>۲۶</sup> قابل ذکر است که از بین رفتن عملکرد گیرنده‌های نوری حتی در نوع خفیف ROP هم مشاهده شده است.

تغییرات سطح اکسیژن بیش‌تر از سطح مطلق اکسیژن در پیشرفت بیماری تاثیر دارد. اگر نوزادی به مدت طولانی در معرض سطح بالای اکسیژن قرار گیرد و به تدریج میزان اکسیژن را کم کنیم تا به سطح طبیعی برسد ممکن است سیر خفیف‌تری از بیماری را تجربه کند.<sup>۲۷</sup>

از آنجا که IGF-1 عامل اصلی تکامل شبکیه است و فعالیت VEGF را کنترل می‌کند، فقدان IGF-1 باعث بسته شدن عروق شبکیه می‌شود. IGF-1 نقش مهمی در رشدونمو بسیاری از بافت‌های جنین از جمله مغز و رگ‌های خونی دارد و بیش‌تر آن از طریق مادر در سه ماهه سوم بارداری تامین می‌شود. بنابراین اگر جنینی نارس متولد شود، سطح IGF-1 او پایین و در معرض کاهش رشد<sup>۲۸</sup> و ROP شدید خواهد بود.<sup>۲۹</sup>

در نوزادان نارس بزرگ‌تر، غلظت بعد از تولد IGF-1 به تغذیه بستگی دارد به گونه‌ای که در گرسنگی، عفونت و استرس کاهش

فشار اکسیژن در سطح دریا ۱۴۹ میلی‌متر جیوه می‌باشد و در شریان‌ها به ۱۰۰-۷۵ میلی‌متر جیوه می‌رسد، در بافت‌ها فشار اکسیژن خیلی پایین‌تر از این مقدار است. فشار اکسیژن بعد از dark-adaptation در اتاق داخلی گیرنده‌های نوری در حد صفر است ولی با وجود نور، این فشار به ۲۰ میلی‌متر جیوه می‌رسد.<sup>۲۵</sup> از نظر متابولیسی، شبکیه یکی از فعال‌ترین بافت‌های بدن می‌باشد<sup>۲۶</sup> که دارای سیستم خودتنظیمی است. عروق کورویید دارای سیستم خودتنظیمی نمی‌باشند و فشار اکسیژن در عروق کورویید به فشار اکسیژن سیستمیک بستگی دارد.

محیط داخل رحم کم‌اکسیژن می‌باشد، به این معنی که فشار اکسیژن در نیمه دوم حاملگی کمتر از ۵۰ میلی‌متر جیوه است<sup>۲۷</sup> بنابراین اگر نوزادی نارس متولد شود محیط خارج رحم (هوای اتاق) برای او پراکسیژن خواهد بود. حال اگر این نوزاد نارس در محیطی با اکسیژن ۴۰ درصد قرار گیرد باز هم به پیام‌های بیانگر پراکسیژن بودن محیط افزوده شده، عروق شبکیه بسته می‌شوند که این موضوع منجر به مرگ سلول‌های اندوتلیال می‌گردد ولی پری‌سیت‌ها و پیش‌سازها زنده می‌مانند. حال اگر نوزاد به هوای اتاق برگردانده شود، به دلیل بسته بودن عروق، شبکیه هیپوکسیک خواهد شد. بسته شدن عروق در پاسخ به محیط پراکسیژن، در کورویید انسان و سگ رخ نمی‌دهد.<sup>۲۸</sup>

Alon و همکاران<sup>۲۹</sup> نشان دادند افزایش اکسیژن خون به عنوان عاملی جهت down-regulation VEGF عمل می‌کند که مرگ سلول‌های اندوتلیال را به دنبال خواهد داشت. ایشان VEGF را عامل زنده نگه‌داشتن سلول‌های اندوتلیال مطرح نمودند. بعد از بسته شدن رگ‌های خونی در حال رشد، شبکیه در حال تمایز به شدت ایسکمیک می‌شود و این مورد به VEGF upregulation و نورگزایی (neovascularization) می‌انجامد.<sup>۳۰</sup>

حدوداً ۱۰ درصد از نوزادان نارس (قبل از هفته ۳۷) متولد می‌شوند<sup>۳۱</sup>. ROP یک توقف در تکامل طبیعی عروق و اعصاب شبکیه است که در نهایت باعث فعال شدن سازوکارهای جبرانی و پدید آمدن عروق نابجا در شبکیه می‌شود.<sup>۳۲</sup> یک مطالعه حیوانی، فاز ۱ را که همان فاز بسته شدن عروق و به دنبال آن فاز ۲ که نورگزایی به دلیل کمبود اکسیژن خون می‌باشد، شرح داده است.<sup>۳۳</sup> افزایش اکسیژن خون که در پی افزایش اکسیژن محیط به دنبال زایمان و خارج شدن جنین از رحم رخ می‌دهد، یک عامل مهم برای توقف رشد عروق در فاز ۱ می‌باشد.<sup>۳۴</sup> در صورت دریافت اکسیژن مکمل این روند تشدید می‌شود و نارس بودن جنین می‌تواند مزید بر علت باشد. اکسیژن زیاد باعث سرکوب عوامل رشد

**Zone I:** دایره‌ای است با مرکزیت عصب بینایی و با شعاعی دو برابر فاصله عصب تا مرکز ماکولا، که همان ۶۰ درجه مرکزی شبکیه می‌باشد. اگر هنگام معاینه از لنز ۲۰ یا ۲۸ دیوپتر استفاده کنیم و طرف نازال عصب را در منتها علیه میدان دید قرار دهیم ناحیه‌ای که در طرف تمپورال میدان دید، قابل مشاهده است نشان‌دهنده شعاع تمپورال Zone I می‌باشد.

**Zone II:** از محیط Zone I شروع شده و تا اورا سراتای سمت نازال ادامه می‌یابد. در طرف تمپورال انتهای این دایره در حدود equator چشم قرار می‌گیرد.

**Zone III:** در واقع هلال باقی‌مانده شبکیه در سمت تمپورال که قدام به Zone II قرار دارد، می‌باشد.

**Stage:** همان رگ‌دار شدن (vascularization) ناکامل شبکیه بدون تغییرات پاتولوژیک است.

**Stage ۱: demarcation line:** demarcation line در معاینه یک خط سفید و بدون برآمدگی و هم‌سطح شبکیه (flat) است که ناحیه بدون رگ قدامی را از ناحیه رگ‌دار خلفی جدا می‌کند.

**Stage ۲: Ridge:** در این مرحله demarcation line رشد کرده و به ridge تبدیل می‌شود که دارای حجم یعنی طول، عرض و ارتفاع می‌باشد. در معاینه ممکن است به رنگ سفید یا صورتی دیده شود. یک کلافه‌ای از عروق جدید که پاپ کورن نامیده می‌شود ممکن است در خلف ridge دیده شود که البته به خود ridge اتصالی ندارد.

**Stage ۳: ridge with extra retina fibrovascular proliferation:** در این مرحله بافت فیبروواسکولار از ridge به داخل زجاجیه گسترش یافته است، که معمولاً خلف ridge قرار دارد و ممکن است به صورت ممتد یا غیرممتد باشد.

**Stage ۴: subtotal retinal detachment:** که خود به دو دسته تقسیم می‌شود:

**Stage ۴A:** جداشدگی قسمتی از شبکیه که در آن فووه درگیر نشده است.

**Stage ۴B:** جداشدگی قسمتی از شبکیه که در آن فووه درگیر شده است.

**Stage ۵: total retinal detachment:** در این مرحله جداشدگی کامل شبکیه به شکل قیف (funnel) روی می‌دهد. ممکن است لکوکوریا (مردمک سفید) دیده شود. این stage بر اساس شکل ساختار قیف مانند شبکیه جداشده در جلو و عقب و خلف، خود به چهار زیرگروه تقسیم می‌گردد:

می‌یابد.<sup>۴۰</sup> در نوزادان نارس، کاهش غلظت IGF-1 به طور مستقیم با افزایش شدت ROP و هم‌چنین کاهش رشد مغز که با شاخص دور سر مشخص می‌شود همراه است.<sup>۴۱</sup>

عوامل دیگری نظیر افزایش غلظت گلوکز<sup>۴۲</sup> و هم‌چنین عفونت‌های دوران نوزادی به خصوص عفونت‌های قارچی، خطر ROP را افزایش می‌دهند.

عوامل ژنتیکی هم ممکن است باعث افزایش خطر ROP شوند. این بیماری در سفیدپوستان بیش‌تر از سیاه‌پوستان و در پسرها شایع‌تر از دخترها می‌باشد.<sup>۴۲</sup> به‌علاوه به نظر می‌رسد از دست دادن اسیدهای چرب polyunsaturated با زنجیره بلند که توسط مادر تامین می‌شود، نقش مهمی در بیماری‌زایی ROP داشته باشد.<sup>۴۳</sup>

هموگلوبولین نوزادان نسبت به هموگلوبولین افراد بالغ تمایل بیش‌تری به اکسیژن دارد و برای رها کردن اکسیژن سطح پایین‌تری از اکسیژن بافتی لازم است، به عبارتی، تمایل کم‌تری به آزاد کردن اکسیژن دارد. هموگلوبولین نوزادی تا ۶ ماه بعد از تولد وجود دارد و بعد از آن با هموگلوبولین بزرگسالی جایگزین می‌شود. از طرفی در نوزادان نارس، شانت شریانی/ وریدی وجود دارد که باعث کاهش بیش‌تر غلظت اکسیژن در خون آن‌ها می‌شود. اما وقتی نوزادی نارس نیاز به انتقال خون دارد، خون بزرگسالان به وی تزریق می‌شود که می‌تواند اشباع اکسیژن را تغییر دهد. بنابراین انتقال خون می‌تواند یک عامل خطر برای ROP باشد.

VEGF برای تکامل کلیه، مغز، ریه و هم‌چنین سلامت شبکیه حایز اهمیت می‌باشد<sup>۴۴</sup> و anti-VEGF ممکن است تکامل این اعضا را به مخاطره بیندازد.<sup>۴۴</sup> حتی با یک نوبت تزریق داخل زجاجیه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم bevacizumab، سطح سیستمیک VEGF تا دو ماه کاهش یافته است.<sup>۴۵</sup> با تزریق داخل شبکیه یک‌چهارم دوز بالغین به چشم نوزاد، غلظت anti VEGF در خون نوزاد چندین برابر فرد بالغ خواهد شد چرا که حجم خون نوزاد نارس کم است و anti-VEGF کم‌تر رقیق می‌شود.<sup>۲</sup>

### تقسیم‌بندی

طبق توافق بین‌المللی ROP، شبکیه از قدام به خلف به سه ناحیه با مرکزیت عصب اپتیک و تغییرات شبکیه بر اساس شدت بیماری به مراحل تقسیم می‌گردند.<sup>۴۶</sup> شدت و گستره تغییرات شبکیه بر اساس ساعت مشخص می‌شود. به طور مرسوم طرف نازال چشم راست ساعت ۳، طرف نازال چشم چپ ساعت ۹ در نظر گرفته می‌شود.

threshold ROP در zone II با ۵۰ درصد خطر کم بینایی همراه می باشد. اگر Threshold ROP در zone I باشد، این نسبت خیلی بیش تر خواهد شد و به بیش از ۸۰ درصد می رسد.<sup>۴۷</sup> APROP معمولاً در هفته های ۳۳ تا ۳۵ postmenstrual age اتفاق می افتد و خیلی سریع پیشرفت می کند<sup>۴۸</sup> بیش ترین سن بروز ROP type ۱ در هفته ۳۵ و threshold ROP در هفته ۳۷ می باشد.<sup>۴۷</sup>

### روش معاینه

هنگام معاینه نوزادان توصیه می شود یک پرستار، پزشک را همراهی نماید تا علایم حیاتی و راه هوایی نوزاد را کنترل کند، همچنین توصیه می گردد که معاینه با دستکش انجام شود. باید برای هر نوزاد به طور جداگانه اسپکولوم پلک و depressor scleral استریل استفاده گردد. اگر لنز معاینه با صورت و یا ترشحات (مانند اشک) نوزاد تماس داشته باشد بهتر است با پنبه آغشته به الکل تمیز شود. معاینه می تواند با لنزهای ۲۰، ۲۲، ۲۵ یا ۲۸ دیوپتر انجام شود. قبل از معاینه باید از قطره های گشادکننده مردمک استفاده شود. قطره های سیکلوپنتولات ۰/۲ درصد و فنیل افرین ۱ درصد، ۲-۳ مرتبه به فاصله ۱۰-۵ دقیقه چکانده می شود. داروی سرریز شده از لبه پلک باید خشک شود تا از ورود به دهان و جذب گوارشی و در نتیجه عوارض سیستمیک جلوگیری گردد. در نوزادان با عنبیه تیره، ممکن است مردمک با داروهای گفته شده خوب باز نشود که در این صورت می توان از غلظت های بالاتر استفاده کرد مثلاً تروپیکامید ۱ درصد یا سیکلوپنتولات ۰/۵ درصد یا هر دو به همراه فنیل افرین ۲/۵ درصد. به دلیل عوارض زیاد، نباید از قطره آتروپین برای باز کردن مردمک نوزادان استفاده کرد. بهتر است قبل از گذاشتن اسپکولوم پلک، قطره های بی حسی مورد استفاده قرار گیرد.

### غربالگری و پی گیری ROP

ROP علت اصلی نابینایی در کودکان است. تشخیص و مداخلات درمانی زودهنگام می تواند مانع نابینایی در بسیاری از این کودکان گردد. بنابراین غربالگری ROP از اهمیت بسیاری برخوردار است. در هر کشوری با توجه به شرایط آن منطقه معیارهای غربالگری ممکن است تا حدی با کشورهای دیگر متفاوت باشد. بنابراین، هر کشوری باید راهنمای غربالگری خود را تعیین کند. مثلاً در بریتانیا gestational age مساوی یا کم تر از ۳۱ هفته و وزن هنگام تولد مساوی یا کم تر از ۱۵۰۰ گرم برای

عقب	جلو
باز	باز
باریک	باریک
باریک	باز
باز	باریک

### Plus Disease

با اتساع وریدی و پیچ و خم دار شدن شریان ها در حداقل دو ربع (quadrant) در بخش عقبی چشم مشخص می شود. البته گشاد شدن عروق عنبیه و کدورت زجاجیه ممکن است همراه آن وجود داشته باشد که این حالت نشان دهنده شدید بودن و پیش آگهی بد بیماری است.

### Pre- plus disease

در این مرحله اتساع وریدی و پیچ و خم دار شدن شریان ها بیش تر از حالت طبیعی، ولی کم تر از حالتی است که در Plus Disease قابل مشاهده می باشد.

### Threshold disease

با ۵ ساعت ممتد نورگزایی یا مجموع ۸ ساعت غیر ممتد نورگزایی همراه با Plus Disease در Zone II یا Zone I مشخص می شود.

### Prethreshold Disease

prethreshold disease به دو نوع تقسیم می شود  
 Type 1: هر stage از ROP در zone I به همراه plus disease یا stage ۳ ROP در zone I بدون plus disease یا stage ۲ plus disease در zone II به همراه plus disease  
 Type 2: stage ۱ یا stage ۲ ROP در zone I بدون plus disease یا stage ۳ ROP در zone II بدون plus disease

### Aggressive Posterior ROP (APROP)

این حالت از ROP قبلاً rush disease نامیده می شد و در آن عروق Zone I کامل نشده اند یا تنها تا خلف zone II آمده و پایان یافته اند. این بیماری از سیر معمول پیشرفت ROP تبعیت نمی کند، یعنی سلسله مراتب پیشرفت از stage ۱ به stage ۲ و سپس ۳ stage دیده نمی شود و ROP ممکن است در مدت یک یا دو هفته بعد از معاینه اولیه به stage ۴ یا stage ۵ پیشرفت کند.<sup>۱۰</sup> در این شکل بیماری، مرحله نورگزایی مسطح (flat) که در سطح شبکیه رشد می کند ولی به داخل حفره زجاجیه برجسته نمی شود، قابل مشاهده است.

مشخص شده است<sup>۵۵</sup>:

Type 1 ROP	Type 2 ROP
Administer peripheral ablation treatment	Wait and watch for progression
Zone I: - plus disease with stage 1,2 or 3 - stage 3 without plus disease	Zone I: stage 1 or 2 without plus disease
Zone II: plus disease with stage 2 or 3	Zone II: stage 3 without plus disease

اگر معاینه نوزاد نارس به‌موقع صورت نگیرد ممکن است برخی از فواید درمان زود هنگام ROP آن‌گونه که در ETROP مشخص شده است حاصل نگردد. نوزادان نارس مبتلا به ROP که معیارهای مداخلات درمانی را ندارند باید طبق برنامه زیر مورد پی‌گیری قرار گیرند:

معاینه مجدد یک هفته بعد یا زودتر برای type ۲ ROP:

• Zone II stage ۳ و بدون بیماری Plus

• ۲ یا ۱ Zone I stage و بدون بیماری Plus

بعد معاینه مجدد یک تا دو هفته:

• Zone II, stage ۲ بدون بیماری Plus

• Zone I, immature بدون ROP

• Zone I, regressing ROP

بعد معاینه مجدد دو هفته:

• Zone II, stage ۱ بدون بیماری Plus

• Zone II, regressing ROP

بعد معاینه مجدد دو تا سه هفته

• Zone III, stage ۲ بدون بیماری Plus

• Zone II, immature, no ROP

• Zone III, regressing ROP

در صورتی که هر یک از معیارهای زیر وجود داشته باشند می‌توان به معاینات غربالگری ادامه نداد:

- رگ‌دار شدن کامل شبکیه در zone III بدون ROP قبلی در zone I or II (البته معاینه‌کننده در مورد zone و یا سن postmenstrual نوزاد کم‌تر از ۳۵ هفته، ممکن است نیاز به معاینات بعدی باشد).

- رگ‌دار شدن کامل شبکیه (۳۶۰ درجه محیط شبکیه تا اورا سراتا. برای تمام بیماران ROP که با bevacizumab درمان شده‌اند این معیار باید مورد استفاده قرار گیرد).

- سن postmenstrual ۵۰ هفته در صورتی که قبلا pretreshold disease یا مراحل پیشرفته‌تر ROP وجود نداشته باشد.

- پسرفت ROP: باید دقت کرد و مطمئن بود که هیچ‌گونه بافت

غربالگری نوزادان انتخاب شده است<sup>۴۹</sup>. در آمریکا نوزادان با وزن هنگام تولد مساوی یا کم‌تر از ۱۵۰۰ گرم یا gestational age مساوی یا کم‌تر از ۳۰ هفته و هم‌چنین نوزادان با وزن ۲۰۰۰-۱۵۰۰ گرم یا gestational age بیش از ۳۰ هفته در صورتی که از نظر بالینی وضعیت پایداری نداشته‌اند، کاندید غربالگری می‌شوند<sup>۵۰</sup>.

اولین معاینه نوزادان نارس با سن کم‌تر یا مساوی ۲۷ هفته، در هفته ۳۱ صورت می‌گیرد. نوزادان با سن ۳۲-۲۸ هفته باید در هفته ۴ تا ۶ بعد از تولد یا در هفته ۳۱ تا ۳۳ postmenstrual (هر کدام که دیرتر بود)، معاینه شوند. اگر سن نوزادی به ۴۵ هفته رسید و دچار Pre threshold ROP یا مراحل پیشرفته‌تر ROP نشد، احتمال نابینایی ناشی از ROP در او خیلی کم خواهد بود.

در مطالعه‌ای که در بیمارستان فارابی تهران صورت گرفت، نشان داده شده است که معیارهای غربالگری مناسب برای نوزادان در ایران عبارتند از gestational age مساوی یا کم‌تر از ۳۲ هفته و یا وزن هنگام تولد مساوی یا کم‌تر از ۲۰۰۰ گرم. این معیار دارای حساسیت تقریباً ۱۰۰ درصد در تشخیص نوزادان مبتلا به ROP نیازمند به درمان می‌باشد و هم‌زمان از معاینات غیر ضروری نیز جلوگیری می‌کند. در این مطالعه مشخص شد که در صورت استفاده از معیارهای غربالگری توصیه شده در آمریکا، ۸/۴ درصد نوزادان ایرانی مبتلا به ROP که نیاز به درمان دارند، تشخیص داده نمی‌شوند<sup>۵۱</sup>. در هند، معیار غربالگری عبارت است از وزن هنگام تولد کم‌تر یا مساوی ۱۷۵۰ گرم و یا سن تولد مساوی یا کم‌تر از ۳۴ هفته<sup>۵۲</sup>.

در کشورهای توسعه یافته که قادر به تشخیص و درمان زود هنگام APROP می‌باشند باید برای نوزادان با سن کم‌تر از ۲۸ هفته یا وزن کم‌تر از ۱۲۰۰ گرم، غربالگری زودتر انجام شود یعنی ۲-۳ هفته بعد از تولد<sup>۵۳</sup> تصویربرداری فوندوس با زاویه بسیار وسیع (ultra-wide-angle، ۱۲۰ درجه) هم برای تشخیص و هم برای غربالگری نوزادان نارس بسیار مفید است.

مطالعه photo-ROP نشان داد که تفسیر از راه دور تصاویری که به صورت هفتگی از فوندوس نوزادان گرفته شده، می‌تواند یک وسیله کمکی مفید برای غربالگری باشد. این مطالعه هم‌چنین نشان داد که به دلیل محدودیت در کیفیت تصاویر، در بعضی از موارد وجود یک چشم‌پزشک ماهر در معاینه نوزادان نارس ضروری است<sup>۵۴</sup>.

اندیکاسیون‌های درمان بر اساس مطالعه ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) در جدول زیر

موج ۸۱۰ نانومتر استفاده می‌شود و تمام ناحیه بدون رگ شبکیه تا اورا سراتا لیزر می‌گردد. بهتر است لیزر در یک جلسه کامل شود چون ممکن است بروز خونریزی در اتاق قدامی یا زجاجیه بعد از نخستین جلسه درمان، فرصتی برای ادامه لیزردرمانی باقی نگذارد. لیزردرمانی هم از راه مردمک (transpupillary) و هم از ورای اسکلا (trans-scleral) قابل انجام است.

اگر چه در مطالعه ETROP، ablation بخش محیطی شبکیه توسط لیزر باعث کاهش پیشرفت و ROP شد، ولی همچنان نتایج بینایی بعد از درمان به خصوص در موارد Zone I، ضعیف بود و با وجود لیزر کافی، ۱۲ درصد از بیماران دچار جداشدگی شبکیه می‌شدند. احتمالاً دو عامل در این باره دخالت دارند. یکی میزان توانایی جراح برای انجام بهینه لیزر و دوم سطح VEGF داخل زجاجیه که ممکن است با وجود لیزردرمانی به سرعت کاهش نیابد، چون علاوه بر شبکیه ایسکمیک، ماکروفاژهای داخل زجاجیه نیز منشا VEGF می‌باشند و می‌توانند عامل عدم پاسخ برخی بیماران به لیزردرمانی باشند.

اگرچه بر اساس برخی منابع، همچنان درمان تخریبی ناحیه بدون رگ شبکیه با لیزر، استاندارد طلایی (gold standard) درمان ROP محسوب می‌شود<sup>۶۲</sup>، در سال‌های اخیر روش‌های جدید درمانی ROP به ویژه داروهای anti-VEGF مطرح شده‌اند. مطالعات دیگری نیز روی ژن‌درمانی<sup>۶۳</sup>، تجویز اسیدهای چرب امگا ۳<sup>۶۴</sup> و نیز IGF-1<sup>۶۵</sup> انجام شده یا در حال انجام است.

### درمان با تزریق داروهای Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF)

طی ۱۰ سال گذشته بالغ بر ۲۰۰ مقاله درباره نقش anti-VEGF ها در درمان ROP منتشر شده است<sup>۶۲</sup>. در ۶۰ درصد موارد متخصصان شبکیه که ROP را درمان می‌کنند، ترجیح می‌دهند از anti-VEGFها استفاده نمایند. ولی هنوز بحث در مورد استفاده off-label از این داروها، موثر بودن، میزان عود پس از درمان با آنها، میزان عوارض آنها در مقایسه با لیزر و عوارض سیستمیک آنها در جریان است. در حال حاضر مطالعات سطح دوم و سوم مبتنی بر شواهد از مصرف anti-VEGFها در درمان type 1 ROP حمایت می‌کنند. بر اساس این شواهد، این داروها در پسران ROP و رگدار شدن طبیعی شبکیه موثر بوده‌اند<sup>۶۴-۶۶</sup>.

Henaine-Berra و همکاران<sup>۶۷</sup>، با استفاده از آنژیوگرافی فلورسین، پسران نورگزیایی و پیشرفت رگ‌زایی طبیعی را به سمت محیط شبکیه با این درمان نشان داده‌اند. در ۴۱ چشم با Wu، ROP stage ۳ و همکاران<sup>۶۸</sup> قدرت bevacizumab داخل

عروقی غیرطبیعی که قادر به فعال شدن و پیشرفت به zone II و یا III باشد، وجود ندارد<sup>۵۰</sup>.

### درمان

طبق مطالعه ETROP تمام چشم‌هایی که معیار 1 type ROP را دارا می‌باشند باید تحت درمان قرار گیرند. در حالی که بیماران دارای 2 type ROP، باید به فواصل کم مورد معاینه قرار گیرند و در صورتی که از 2 type به 1 type پیشرفت کردند، باید درمان گردند<sup>۵۶</sup>.

### لیزر و کرایوتراپی

در سال ۱۹۸۸، مطالعه cryotherapy for ROP نشان داد که تخریب (ablation) ناحیه بدون رگ قدام شبکیه در چشم‌هایی که ROP با threshold disease دارند، بروز عوارض ناخواسته‌ای مانند کشیدگی ماکولا (macular dragging)، جداشدگی شبکیه یا تشکیل بافت اسکار پشت عدسی (retrolental cicatrix formation) را به میزان ۵۰ درصد کاهش می‌دهد. در آن مطالعه، برای بیماری threshold که در آن ۵ ساعت ممتد (۱۵۰ درجه) یا مجموع ۸ ساعت (۲۴۰ درجه) غیرممتد 3 ROP stage در II یا I zone داشتند، ترانس اسکلا کرایوتراپی ناحیه بدون رگ شبکیه توصیه گردید<sup>۵۷</sup>. اما از آنجا که کرایوتراپی باعث افزایش التهاب می‌شود و التهاب خود در بیماری‌زایی ROP دخالت دارد<sup>۵۸</sup>، کرایوتراپی نتایج بدتری نسبت به لیزردرمانی در پی دارد. میزان نزدیک‌بینی در نوزادانی که کرایوتراپی شده‌اند بیش‌تر از آن‌هایی است که با لیزر درمان شده‌اند<sup>۵۹</sup>. این نزدیک‌بینی بیش‌تر به دلیل افزایش ضخامت لنز می‌باشد تا افزایش قطر قدامی - خلفی چشم. در سال‌های ۱۹۹۰، به تدریج لیزر جای کرایو را گرفت. البته هم لیزر و هم کرایو باعث از بین رفتن دائمی میدان بینایی محیطی می‌شوند. درمان تخریبی علاوه بر نقص در میدان بینایی، می‌تواند به عوارضی چون نزدیک‌بینی شدید، انحراف چشم، گلوکوم، کاتاراکت، ادم قرنیه و خونریزی داخلی چشمی بیانجامد<sup>۶۰</sup>.

در صورتی که نوزاد نیاز به درمان با لیزر داشته باشد باید در مدت ۷۲ ساعت لیزردرمانی انجام شود و نواحی بدون رگ قدام به ridge شبکیه تحت درمان قرار گیرد. البته در horizontal meridian قدرت لیزر باید کم‌تر باشد تا به عروق و اعصاب مزگانی بلند (long ciliary) آسیبی نرسد، چون آسیب به آنها باعث ایسکمی شدید اتاق قدامی می‌شود<sup>۶۱</sup>.

در حال حاضر برای لیزردرمانی از لیزر دیود (diode) با طول



میزان عود در گروه یک ۱۴/۶ درصد و در گروه دو، ۵۰ درصد بود. نتایج آناتومیکی دلخواه در ۸۹/۷ درصد موارد در گروه یک مشاهده شد که این نسبت در گروه دو تنها ۶۰/۷ درصد بود. برطرف شدن علائم plus disease در گروه یک سریع‌تر از گروه دو بود. میانگین زمان عود در گروه یک تقریباً ۱۵/۱±۴/۱ هفته و در گروه دو، ۵/۹۱±۴/۸ هفته بعد از درمان بود.

Moran و همکاران<sup>۷۵</sup> نتایج مطالعه‌ای را روی ۱۴ نوزاد ۳ ROP stage همراه با plus disease در zone I یا zone II خلفی که با bevacizumab داخل زجاجیه (با دوز ۱/۲۵ میلی‌گرم cc ۰/۰۵) در یک چشم و لیزردرمانی در چشم دیگر تحت درمان قرار گرفته بودند، گزارش کردند. همه نوزادان در سن یک و دو سالگی از لحاظ رشد و تکامل بررسی شدند و هم‌چنین تحت معاینات چشمی قرار گرفتند. عود در سه چشم گروه bevacizumab داخل زجاجیه و یک چشم گروه لیزردرمانی رخ داد. همه چشم‌ها نتایج ساختمانی قابل قبولی داشتند و بعد از ۲ سال هیچگونه عارضه چشمی یا سیستمیکی که به bevacizumab مربوط باشد، رخ نداد.<sup>۷۵</sup>

در مطالعه‌ای تصادفی (randomized) که توسط Mintz-Hittner و همکاران که روی نوزادانی که ۳ ROP stage همراه با plus disease در zone I یا zone II خلفی داشتند صورت گرفت، میزان عود در نوزادانی که با لیزر درمان شده‌اند بیش‌تر از نوزادانی بود که bevacizumab داخل زجاجیه دریافت نموده بودند (۲۲ در مقابل ۴ درصد).

چند سال بعد، مطالعه دیگری توسط Mintz-Hittner و همکاران<sup>۶۴</sup> روی ۲۴۱ نوزاد مبتلا به ۱ ROP type صورت گرفت. این نوزادان با تزریق bevacizumab داخل زجاجیه تحت درمان قرار گرفتند و حداقل تا سن ۶۵ هفتگی پی‌گیری شدند. ۸/۳ درصد نوزادان دچار عود شدند و نیاز به درمان دوباره پیدا کردند. بیش‌ترین خطر عود در نوزادان مبتلا به APROP یا کم وزن و یا دارای مدت بستری طولانی بود.

مطالعه‌ای در بیمارستان فارابی تهران بین شهریور ۹۲ تا شهریور ۹۳ صورت گرفت که شامل نوزادانی با سن بارداری (GA) هنگام تولد کم‌تر از ۳۴ هفته یا وزن تولد کم‌تر از ۲۰۰۰ گرم بود. این نوزادان در Zone II، ۳ یا ۲ ROP stage همراه plus disease داشتند و به طور تصادفی تحت درمان با bevacizumab داخل زجاجیه یا لیزردرمانی قرار گرفتند. در این مطالعه تمام نوزادان حداقل تا سن ۹۰ هفتگی postmenstrual پی‌گیری شدند و مشخص شد که ۱۰/۵ درصد نوزادانی که bevacizumab دریافت

زجاجیه را در پسرقت ROP حدود ۹۰ درصد گزارش کرده‌اند. در مطالعه‌ای توسط Axer-Siegel<sup>۶۹</sup> نشان داده شد که در ۱۸ چشم دچار ROP شدید و مقاوم به لیزردرمانی یا دارای کدورت مدیای مانع از انجام لیزردرمانی، bevacizumab داخل زجاجیه در ۱۰۰ درصد موارد باعث کاهش فعالیت عروقی گشت.

در مطالعات دیگر<sup>۷۰-۷۲</sup> حدود ۹۰-۹۵ درصد موارد type I ROP با یک تزریق، پسرقت ROP داشته‌اند و Chen<sup>۷۳</sup> نشان داد که برای موارد ۳ stage در Zone های I و II میزان پسرقت ۹۹ درصد بوده است.

در تمام این مطالعات نشان داده شد که پس از تزریق anti-VEGF با وجود پسرقت بیماری، رگ‌دار شدن طبیعی شبکیه برای مدتی طولانی کامل نشده است و این خود لزوم پی‌گیری طولانی مدت را برای تشخیص و درمان عوارض ناخواسته نشان می‌دهد.

در مطالعه ROP BEAT bevacizumab<sup>۶۴</sup> داخل زجاجیه (با دوز ۰/۶۲۵ میلی‌گرم در cc ۰/۰۲۵) و لیزردرمانی برای ۳ ROP stage در Zone I یا خلف zone II مورد مقایسه قرار گرفتند و نوزادان تا سن ۵۴ هفته پی‌گیری شدند. در این مطالعه مشخص شد که نسبت عود در Zone بیماری در آن‌ها که لیزر شده بودند، به گونه معناداری بیش‌تر از گروهی است که bevacizumab داخل زجاجیه دریافت کرده‌اند، اما میزان عود در موارد ROP خلف Zone II تفاوت معناداری را بین دو گروه نشان نداد. در این مطالعه تعداد نمونه‌ها در گروه bevacizumab داخل زجاجیه در Zone I کافی و در گروه bevacizumab داخل زجاجیه در Zone II ناکافی بود. برای درمان موارد بسیار پیشرفته ROP stage ۳+، bevacizumab داخل زجاجیه نسبت به لیزر ارجح است. چرا که بسیار سریع‌تر باعث کاهش سطح VEGF در زجاجیه می‌شود.<sup>۷۴</sup> در این مطالعه میانگین زمان عود برای گروه bevacizumab داخل زجاجیه، تقریباً ۱۶±۵/۷ هفته و برای گروه لیزردرمانی ۶/۲±۵/۷ هفته بود و نشان داد بعد از دریافت bevacizumab داخل زجاجیه، نوزادان باید به طور دقیق تا رگ‌دار شدن کامل شبکیه، پی‌گیری و از نظر وجود بیماری فعال و یا کشش روی شبکیه معاینه شوند.

در سال ۲۰۱۲، Autrata و همکاران<sup>۵۴</sup> نتایج مطالعه‌ای را بر روی ۷۶ نوزاد مبتلا به ۳ ROP stage همراه با plus disease در Zone I یا zone II خلفی منتشر کردند. در این مطالعه، بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه یک، pegaptanib داخل زجاجیه (۰/۳ میلی‌گرم در ۰/۰۲ سی سی) به همراه لیزردرمانی و گروه دو لیزردرمانی با یا بدون cryotherapy دریافت کردند و گروه یک تا ۱۹/۳ ماه و گروه دو تا ۲۱/۵ ماه بعد از درمان پی‌گیری شدند.

همچنان جایگاه مهمی دارد.

Zhang و همکاران<sup>۷۷</sup> در ۲۰۱۷، نتایج مطالعه‌ای را روی ۵۰ نوزاد مبتلا به type 1 ROP در Zone II در هر دو چشم که به طور تصادفی تحت درمان با تزریق ranibizumab داخل زجاجیه (۰/۳ میلی گرم در ۰/۰۳ cc) یا لیزر درمانی قرار گرفته بودند گزارش کرد. همه نوزادان ۳ یا ۲ ROP stage همراه با plus disease داشتند و حداقل به مدت ۶ ماه پی گیری شدند. همه نوزادان گروه ranibizumab علایمی را از پسرفت اولیه نشان دادند ولی ۵۲ درصد آنها دچار عود شدند.

در سال ۲۰۱۰، Lee و همکاران<sup>۷۸</sup> تاثیر درمان ترکیبی تزریق bevacizumab داخل زجاجیه (۰/۵ میلی گرم در ۰/۰۲ cc) همراه با لیزر درمانی را با لیزر درمانی تنها، مورد مطالعه قرار دادند و مشخص شد که در گروهی که با ترکیب bevacizumab و لیزر درمان شده بودند، plus disease زودتر از بین رفت و هم چنین عروق محیطی شبکیه زودتر کامل شدند.

در مطالعه‌ای که توسط Gunay و همکاران<sup>۷۹</sup> در ۲۰۱۶ روی ۱۳۴ نوزاد صورت گرفت، نوزادان مبتلا به type 1 ROP یا APROP در سه گروه درمانی قرار گرفتند: تزریق داخل زجاجیه bevacizumab (۰/۶۲۵ میلی گرم)، تزریق داخل زجاجیه ranibizumab (۰/۲۵ میلی گرم) و لیزر درمانی. تمام نوزادان به مدت یک سال و نیم پی گیری شدند. میزان عود، در گروه bevacizumab ۵/۵ درصد، در گروه ranibizumab ۵۰ درصد و در گروه لیزر درمانی ۱/۸ درصد بود. زمان تزریق اولیه تا درمان مجدد برای گروه bevacizumab، ۱۴ هفته و برای گروه ranibizumab، ۹ هفته بود.

در یک مطالعه که توسط Mueller و همکاران<sup>۸۰</sup> در ۲۰۱۶ صورت گرفت، نوزادانی که تحت درمان برای Type I ROP قرار گرفته بودند به طور گذشته نگر، بررسی شدند و نتایج درمان تزریق داخل زجاجیه bevacizumab (۰/۶۲۵ میلی گرم) با لیزر درمانی مقایسه شد. تمام نوزادان به مدت ۱۵-۱۲ ماه پی گیری شدند. زمان پسرفت کامل در گروهی که ROP posterior داشتند و با bevacizumab درمان شده بودند خیلی کوتاه تر از گروهی بود که با لیزر درمان شده بودند (۹ روز در مقابل ۵۷ روز) ولی برای چشم‌هایی که ROP peripheral Zone II داشتند اختلافی مشاهده نگردید. میزان عود در گروهی که با bevacizumab درمان شده بودند ۱۲ درصد بود ولی هیچ کدام از نوزادانی که با لیزر درمان شده بودند دچار عود نشدند.

کرده بودند و ۱/۴ درصد آن‌هایی که با لیزر درمان شده بودند، دچار عود شدند. در ۸۸/۸ درصد نوزادان دچار عود در گروه bevacizumab و کلیه نوزادان دچار عود گروه لیزر، با تزریق دوم، بیماری پسرفت نمود. نتایج این مطالعه تا حدی با نتایج مطالعه BEAT-ROP متفاوت می‌باشند<sup>۶۴</sup> به این صورت که در آن مطالعه، میزان عود در گروه bevacizumab ۵/۱ درصد و در گروه لیزر ۱۱/۲ درصد بود. این اختلاف تا حدی می‌تواند به این علت باشد که در مطالعه BEAT-ROP فقط نوزادانی که ROP خلف zone II داشتند مورد مطالعه قرار گرفتند، ولی در مطالعه بیمارستان فارابی، نوزادانی که ROP قدام Zone II هم داشتند وارد مطالعه شده بودند. دیگر این که در مطالعه فارابی لیزر درمانی توسط پزشکان مجرب انجام می‌شد که سابقه تقریباً ۱۵ ساله در این کار داشتند و مناطق خالی بین اسکارهای لیزر (skipped areas) در کمترین حد بود. همچنین در این مطالعه نشان داده شد که در گروه bevacizumab، ۷۵ درصد نوزادان تا هفته ۵۴ و ۴۵ درصد تا هفته ۹۰ postmenstrual، هنوز در مناطقی از Zone III، بدون رگ بودند<sup>۷۵</sup>.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ از بیمارستان فارابی منتشر شد، نتایج درمان ROP طی ۵ سال در ۹۸۶ چشم گزارش شد. در آن مطالعه نتایج درمان لیزر و bevacizumab داخل زجاجیه برای Zone I تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشت، ولی برای بیماران Zone II میزان نیاز به درمان مجدد در گروه لیزر به صورت معنی داری کمتر بود. نکته جالب دیگر این که ۵۳/۸ درصد از گروهی که bevacizumab دریافت کرده بودند، بعد از ۲ سال، همچنان در Zone III ناحیه بدون رگ داشتند که این خود می‌تواند زمینه ساز پیشرفت و عود بیماری در سال‌های بعد باشد. در این مطالعه بیمارانی که به صورت اولیه با تزریق bevacizumab داخل زجاجیه درمان شده بودند، نسبت به گروهی که به صورت اولیه با لیزر درمان شده بودند، احتمال عود بالاتری داشتند؛ اگر چه این اختلاف معنی دار نبود. این اختلاف بیش تر به خاطر بیماران Zone II بود و در بیماران Zone I احتمال نیاز به درمان مجدد در گروه لیزر درمانی، بیش تر از گروه درمان شده با bevacizumab بود<sup>۷۶</sup>.

به نظر می‌رسد در موارد شدید ROP به ویژه در Zone I، توجه به تاخیر در اثربخشی لیزر، bevacizumab داخل زجاجیه جای خود را به عنوان درمان اصلی باز کرده است، ولی جایگاه آن در ROP zone II مورد بحث است و در این موارد لیزر درمانی

## نوع anti-VEGF

ranibizumab و bevacizumab هر دو باعث کاهش میزان داخل چشمی و سیستمیک VEGF<sup>۸۱،۸۲</sup> و القای پسرقت حاد و سریع ROP می‌گردند ولی از جهاتی با یکدیگر متفاوتند.

bevacizumab (Avastin: Genentech INC)، یک آنتی‌بادی کامل ۱۴۰ کیلو دالتونی است که در سال ۲۰۰۴ برای درمان سرطان کولورکتال تأیید شد و در برخی بیماری‌های شبکیه به صورت Off-label استفاده می‌گردد، در حال حاضر شایع‌ترین anti-VEGF است که در درمان ROP به کار می‌رود. علت استفاده گسترده آن عوارض اندک گزارش شده، به صرفه بودن آن از نظر هزینه‌ها و میزان عود کم‌تر نسبت به ranibizumab می‌باشد.

ranibizumab (Lucentice: Genentech INC)، یک قسمت از آنتی‌بادی است که ۴۹ کیلو دالتون وزن دارد و اندازه آن یک سوم bevacizumab می‌باشد. این اندازه کوچک اجازه ورود راحت‌تر آن را به داخل بافت‌ها می‌دهد.

در یک مطالعه با ۷۲ چشم که توسط تزریق داخل زجاجیه bevacizumab یا ranibizumab برای zone I stage ۳ ROP یا zone ۲ plus با انجام شد تفاوتی بین نتایج دو دارو مشهود نبود.<sup>۷۳</sup> اندازه کوچکتر ranibizumab، باعث تسریع پاک شدن سیستمیک این دارو از خون و نیمه عمر کوتاه خونی در حد ۲ ساعت می‌شود. در صورتی که نیمه عمر خونی bevacizumab، ۲۰ روز می‌باشد. این خاصیت ranibizumab ممکن است میزان عوارض ناخواسته سیستمیک anti-VEGF را کم کند ولی در عوض در مطالعاتی دیده شده است که این نیمه عمر کم باعث عود بیش‌تر ROP نسبت به bevacizumab می‌گردد<sup>۸۳،۸۴</sup>. این که آیا نباید در ROP از ranibizumab استفاده کرد یا آیا تزریقات مکرر آن لازم است، موضوعی است که هنوز بر اساس مطالعات کنونی ثابت نشده است. ولی می‌توان گفت در بسیاری از موارد bevacizumab درمان جایگزین مناسب برای لیزر است.

در مطالعه‌ای که به وسیله Gunay و همکاران<sup>۷۹</sup> صورت گرفت نشان داده شد که میزان عود ROP در نوزادانی که با ranibizumab درمان شده‌اند بیش‌تر از کسانی است که bevacizumab دریافت کرده‌اند. ولی تفاوتی بین دو گروه از نظر میزان درمان مجدد وجود نداشت.

در دو مطالعه کوچک دیگر نشان داده شد که میزان عود نیازمند به درمان، در نوزادانی که ranibizumab (۰/۲۵ میلی‌گرم) دریافت کرده‌اند بیش‌تر از نوزادانی است که bevacizumab (۰/۶۲۵ میلی‌گرم) دریافت کرده‌اند. علت این پدیده این است که

bevacizumab مولکول بزرگ‌تری دارد که قادر به عبور از شبکیه سالم نمی‌باشد و فقط به مقدار کمی از چشم خارج می‌شود. با توجه به نیمه عمر بالای (۱۰-۵ روز) bevacizumab در زجاجیه نوزادان و کامل شدن عروق شبکیه مدت کمی بعد از تولد، به نظر می‌رسد یک دوز bevacizumab برای درمان ROP کافی باشد.<sup>۷۰</sup>

یک روز بعد از تزریق داخل زجاجیه bevacizumab که برای درمان ROP به کار می‌رود، دارو در سرم قابل شناسایی می‌باشد و به همان نسبت، VEGF سرم هم کاهش می‌یابد<sup>۸۱</sup> که این کاهش به مدت ۸ تا حتی ۱۲ هفته ادامه می‌یابد.<sup>۷۸</sup> وقتی ranibizumab به داخل زجاجیه تزریق می‌گردد، باعث کاهش سطح VEGF سرم در روز بعد از تزریق می‌گردد ولی مدت این کاهش کوتاه است و سطح VEGF سرم در مدت یک هفته بعد از درمان به سطح اولیه‌اش برمی‌گردد<sup>۸۵،۸۶</sup>. در نوزادانی که به علت ROP دچار نورگزیایی در چشم شده‌اند، به دلیل اختلال در سد خونی-شبکیه‌ای مقدار بیش‌تری از anti VEGF وارد جریان خون سیستمیک می‌گردد<sup>۸۷</sup>. به نظر می‌رسد که تزریق bevacizumab تا حد کم‌تری ranibizumab داخل زجاجیه، باعث سرکوب VEGF سیستمیک می‌شود و این عارضه غیر قابل اجتناب است.<sup>۸۸</sup>

در مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که میزان عود در چشم‌هایی که با ranibizumab درمان شده‌اند بیش‌تر از آن‌هایی است که با bevacizumab درمان شده‌اند که می‌تواند به دلیل نیمه عمر کوتاه ranibizumab باشد<sup>۸۹</sup>. در مطالعات انجام شده، در مورد ranibizumab و نه در مورد aflibercept، هیچ عارضه سیستمیکی گزارش نشده است.<sup>۹۰</sup>

در مطالعه‌ای که توسط Atrata و همکاران<sup>۵۵</sup> صورت گرفت نشان داده شد که درمان ترکیبی تزریق داخل زجاجیه pageptanib به همراه لیزردرمانی باعث پسرقت ROP در ۹۰ درصد موارد می‌شود. در حالی که لیزردرمانی به تنهایی در ۶۰ درصد موارد باعث پسرقت بیماری می‌شود.

## دوز مناسب

در مورد دوز مناسب نیز اختلاف نظر فراوان است. دوز مناسب در بزرگسالان برای bevacizumab، ۱/۲۵ میلی‌گرم در cc ۰/۱۰۵ و برای ranibizumab، ۰/۵ میلی‌گرم در cc ۰/۱۰۵ می‌باشد. دوز شایعی که در اکثر مراکز دنیا برای ROP استفاده می‌شود، نصف این دوز یعنی (۰/۶۲۵-۰/۳) میلی‌گرم برای bevacizumab و (۰/۲۵-۰/۱۵) میلی‌گرم برای ranibizumab می‌باشد. چشم نوزاد حجمی معادل یک سوم چشم فرد بالغ دارد. بنابراین طبق

شبکیه در بیمارانی که قبل از ویتراکتومی، تزریق داخل زجاجیه bevacizumab دریافت کرده بودند ۱۰۰٪ و در گروهی که تزریق نگرفته بودند، ۷۷ درصد بود. نتایج بینایی نیز در گروه تزریق بسیار بهتر بود.

### ایمنی سیستمیک تزریقات داخل چشمی antiVEGF ها

یکی از موارد مورد بحث در درمان ROP توسط antiVEGFها، نامعلوم بودن عوارض سیستمیک آنها در طولانی‌مدت است. در یک بررسی، اگرچه ۵۶ درصد متخصصین از تزریق داخل زجاجیه bevacizumab برای درمان ROP استفاده می‌کردند، ولی ۶۶ درصد آنها نسبت به بی‌ضرر بودن آن اطمینان نداشتند.<sup>۶۹</sup>

Lee و همکاران<sup>۹۶</sup> نشان دادند که بعد از تزریق داخل زجاجیه bevacizumab، کاهش غلظت سرمی VEGF برای ۷ هفته باقی می‌ماند ولی در مورد ranibizumab، Zhou و همکاران<sup>۹۷</sup> نشان دادند که سطح VEGF سرم یک هفته بعد از تزریق به میزان قبل از تزریق برمی‌گردد.

از آنجا که VEGF برای نمو لازم است، نگرانی در مورد اختلال در نمو سیستم عصبی نوزاد به دنبال تزریق داخل زجاجیه anti-VEGF وجود دارد. از طرفی دیگر تزریق داخل زجاجیه anti-VEGF در بالغین با افزایش فشارخون، سکت قلبی و مغزی همراه بوده است.<sup>۸۶</sup> بنابراین انجام یک مطالعه آینده‌نگر در این زمینه لازم به نظر می‌رسد.

عوارض سیستمیک anti-VEGF در ROP به صورت بسیار نادر گزارش شده است که شامل نارسایی تنفسی، عوارض ترمبوتیک، اختلالات کبدی، عفونت‌های تنفسی فوقانی و نفروپاتی بوده است. از طرف دیگر از سال ۲۰۰۴، از bevacizumab سیستمیک در انکولوژی اطفال استفاده شده و تا به حال ارتباطی بین این دارو و عوارضی که در بیماران ROP گزارش شده، اثبات نشده است. اگرچه میزان مرگ‌ومیر نوزادان در مطالعه BEAT-ROP در گروه bevacizumab، بیش‌تر بود، در نتایج ۲٫۵ ساله این تفاوت وجود نداشت. در یک مطالعه روی ۱۲۵ شیرخوار درمان شده، اختلال شدید در تکامل سیستم عصبی را در ماه ۱۸ در گروه bevacizumab، ۳٫۱ برابر بیش‌تر از گروه لیزر گزارش کرده‌اند.<sup>۹۸</sup> Lien و همکاران<sup>۴۵</sup> تفاوتی در تکامل سیستم عصبی بین دو گروه لیزر و bevacizumab در مطالعه ۲ ساله خود نشان نداده‌اند.

مقداری از bevacizumab که امروزه به کار می‌رود، ۰٫۶۲۵ میلی‌گرم و دوز متناسب با اندازه چشم نوزاد، ۰٫۴ میلی‌گرم می‌باشد که ممکن است کافی باشد<sup>۵۴ و ۸۸</sup>.

شواهد شاید دوز کم‌تری مورد نیاز باشد. پسرفت ROP با دوزهای کم ۰٫۱۲۵، ۰٫۱۰۳ و ۰٫۱۶ میلی‌گرم bevacizumab و نیز ۰٫۲۵ و ۰٫۱۵ میلی‌گرم ranibizumab نیز گزارش شده است. فایده دوز کم‌تر، احتمال کم‌تر سمیت داخل چشمی، جذب سیستمیک کم‌تر، عوارض کم‌تر و حجم دریافتی کم‌تر است. ولی معایب احتمالی آن، درمان ناکافی، عود بیش‌تر، نیاز به تزریق بیش‌تر و عوارض مربوط به تزریق مثل خونریزی و عفونت داخل چشم به دلیل نیاز به رقیق کردن و شانس آلودگی بیش‌تر می‌باشد.<sup>۷۴، ۹۱ و ۹۵</sup>

در مورد تزریق داخل زجاجیه هم bevacizumab و هم ranibizumab، وقتی تنها در یک چشم تزریق شده‌اند، جذب سیستمیک و نتایج بهبود را روی چشم مقابل که درمان نشده نشان داده‌اند<sup>۷۴ و ۹۱</sup>. چنانچه پیش‌تر اشاره شد، وقتی به عللی مثل التهاب سد خونی چشمی شکسته شده باشد جذب سیستمیک می‌تواند افزایش یابد. هنوز در مورد کاهش دوز دارو در مواردی که تزریق دو طرفه مورد نیاز است یا وقتی که بیمار قبلاً لیزر شده است و یا در حضور التهاب داخل چشمی، اتفاق نظر وجود ندارد.

در بازه زمانی ظهور علائم اولیه بیماری plus و نورگ‌زایی تا زمان گسترش بافت نیوواسکولار، anti-VEGFها می‌توانند بیش‌ترین فایده را داشته باشند. یعنی در early aggressive posterior ROP, plus diseases, stage ۳ و اوایل stage ۴، تزریق داخل زجاجیه bevacizumab یا ranibizumab می‌تواند باعث پسرفت ROP گردد، ولی وقتی بیمار وارد stage ۴ یا late stage ۵ می‌شود درمان با anti-VEGF می‌تواند باعث انقباض بافت نیوواسکولار و رویه خلفی هیالوئید (posterior hyaloid face)<sup>۹۶ و ۹۷</sup> و در نتیجه بدتر شدن جداسدگی کششی شبکیه شود که به این پدیده crunch می‌گویند. در سایر بیماری‌های عروقی شبکیه مثل رتینوپاتی دیابتی هم این پدیده با تزریق anti-VEGFها گزارش شده است.

کاربرد اصلی anti-VEGF در stage ۴ و ۵، به عنوان کمکی (adjunctive) برای ویتراکتومی می‌باشد. در این روش، تزریق طی یک هفته قبل از عمل صورت می‌گیرد و خون‌ریزی‌های احتمالی حین عمل جراحی، دشواری برداشت پرده‌های تشکیل شده روی شبکیه و مدت عمل را کاهش می‌دهد.<sup>۹۴</sup>

Kusaka و همکاران<sup>۹۵</sup> برای ۲۳ چشم با stage ۴A و B و stage ۳ با وجود لیزر درمانی بیماری پیشرفت کرده بود، تزریق داخل زجاجیه bevacizumab انجام دادند (به عنوان درمان اولیه یا در انتهای ویتراکتومی) که در ۹۳ درصد با آنژیوگرافی فلورسین، پسرفت عروق اضافی را نشان دادند.

Xu و همکاران<sup>۹۴</sup> نشان دادند که میزان موفقیت در چسباندن

## میزان عود

دوباره ایجاد شدن plus disease، نورگ‌زایی، رشد فیبروواسکلر خارج شبکیه، ایجاد مجدد ridge بعد از پسرقت و یا پیشرفت بیش‌تر بیماری با وجود درمان اولیه را عود گویند.

نیاز به درمان مجدد بنا بر یافته‌های آنژیوگرافی به این صورت تعریف می‌شود: باقی ماندن ناحیه بدون رگ با وسعت دست‌کم دو قطر دیسک یا وجود نشت فلورسین از پیوستگاه ناحیه بدون رگ و ناحیه رگ‌دار پس از تزریق bevacizumab. در این موارد درمان دوباره برای پیشگیری از جداسدگی شبکیه لازم است.<sup>۹۹</sup>

در مطالعه ETROP، ۱۳/۹ درصد کودکان بعد از درمان لیزر نیاز به درمان مجدد پیدا کرده بودند.<sup>۵۴</sup> Hwang و همکاران<sup>۱۰۰</sup>، میزان عود را بعد از لیزر ۳ و بعد از تزریق bevacizumab را ۱۴ درصد بیان کرده بودند. در مطالعه Mueller<sup>۹۰</sup>، عود بعد از لیزر مشاهده نشد در حالی که عود بعد از تزریق bevacizumab را ۱۲ درصد گزارش کردند. مطالعه کارخانه و همکاران<sup>۷۵</sup> که فقط چشم‌های نیازمند درمان در zone II را مورد بررسی قرارداد، عود را در گروه لیزر ۱/۴ درصد و در گروه تزریق داخل زجاجیه bevacizumab، ۱۰/۵ درصد گزارش نمود.

Zhang و همکاران<sup>۷۷</sup>، در ۱۰۰ چشم مبتلا به ROP در Zone II به مقایسه اثر لیزر و تزریق داخل زجاجیه ranibizumab پرداختند و مشاهده کردند میزان عود بعد از لیزر حدود ۴ درصد و بعد از تزریق ranibizumab حدود ۵۲ درصد است. در تمام این مطالعات نشان داده شد که در zone II ROP، میزان عود بعد از تزریق bevacizumab بیش‌تر از لیزر است.

از نظر زمانی، عود به دنبال تزریق داخل زجاجیه bevacizumab با تاخیر بیش‌تری نسبت به لیزر رخ می‌دهد. در مطالعه Yetik، بیماران APROP، prethreshold و threshold تحت تزریق قرار گرفتند که حدود ۶/۴ درصد این بیماران نیاز به تزریق مجدد داشتند. این بیماران به طور متوسط تا هفته ۸۹ postmenstrual age پی‌گیری شدند.<sup>۷۱</sup>

در مطالعه BEAT-ROP، زمان عود برای zone I، ۱۹ هفته بعد از تزریق داخل زجاجیه bevacizumab و در گروه لیزر این زمان، ۶ هفته بعد از درمان بود. این زمان برای zone II، به ترتیب ۱۴ هفته و ۶/۸ هفته بعد از درمان بود.<sup>۶۴</sup>

در مطالعه Lorenz<sup>۱۰۱</sup>، از تزریق داخل زجاجیه ۰/۳۱۲ میلی‌گرم bevacizumab برای درمان ۱۷ نوزاد مبتلا به type 1 ROP استفاده شد. میزان عود زودهنگام (در هفته اول و همگی هم APROP بودند) ۱۱ درصد و عود تاخیری (در هفته ۹-۱۲) ۱۸

درصد بود.

در مطالعه Hwang<sup>۱۰۰</sup>، میزان و زمان عود بعد از لیزر به ترتیب ۳ درصد و حدود ۲/۶ هفته بعد از درمان تعیین شد. در مطالعه روحپور و همکاران<sup>۷۶</sup>، این میزان ۱/۴ درصد و زمان درمان مجدد بعد از لیزر در حدود هفته سوم و بعد از تزریق داخل زجاجیه bevacizumab حدود هفته ۵ بوده است. بنابراین درمان عود و نیاز به درمان مجدد بعد از bevacizumab می‌تواند تاخیری باشد و این خود بیانگر لزوم پی‌گیری طولانی مدت پس از دریافت bevacizumab می‌باشد. اکثر موارد عود به دنبال لیزر به علت عدم لیزر کامل و باقی ماندن نواحی خالی بین اسکارهای لیزر می‌باشد که این می‌تواند توجیه‌کننده عود زودرس باشد.

بر اساس مطالعات، می‌توان گفت عود به دنبال تزریق داخل ویتره ranibizumab شایع‌تر از تزریق داخل زجاجیه bevacizumab و لیزر است. در ضمن این عود سریع‌تر از عود پس از تزریق bevacizumab اتفاق می‌افتد. برای مثال در مطالعه Hu و همکاران<sup>۱۰۲</sup> که از ranibizumab برای درمان APROP استفاده شد، ۲۲ درصد عود در حدود هفته ۸/۵ بعد از تزریق دیده شد. در مطالعه Lyu<sup>۱۰۳</sup> و همکاران میزان عود بعد از تزریق ranibizumab برای Type I ROP ۶۴ درصد گزارش شد که به طور میانگین ۷/۹ هفته بعد از درمان رخ داده بود. این میزان عود بالاتر، احتمالاً به خاطر نیمه عمر کوتاه‌تر ranibizumab است. بنابراین در صورت استفاده از ranibizumab، نیاز به پی‌گیری‌های با فواصل کوتاه‌تر می‌باشد.

در بیماری‌هایی که با هر روش درمانی ROP آن‌ها پسرقت کند، پی‌گیری باید برای تشخیص عود با فواصل منظم ادامه یابد. عود بعد از لیزر به طور معمول زودتر رخ می‌دهد ولی عود با تزریقات داخل زجاجیه، bevacizumab یا ranibizumab، بیش‌تر است و معمولاً دیرتر روی می‌دهد.

## جمع‌بندی مقایسه لیزر و تزریق داخل زجاجیه

در مجموع به نظر می‌رسد، anti-VEGFها به اندازه لیزر در پسرقت ROP موثر بوده‌اند. از محاسن anti-VEGFها نسبت به لیزر می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

پسرقت سریع عروق جدید طی ۴۸ ساعت پس از درمان (درمقایسه با ۲-۱ هفته بعد از لیزر)، عوارض کم‌تر در بیماری Zone I ROP، میزان کم‌تر عود در Zone I stage ۳ ROP، اختلال به مراتب کم‌تر در میدان بینایی، ایجاد نزدیک‌بینی کم‌تر، عدم نیاز به بی‌هوشی عمومی و لوله‌گذاری.

(vitrectomy در 4A stage ممکن است خطر پیشرفت بیماری را به ROP stage B یا 4 یا 5 ROP stage کاهش دهد. هرچند در 5 stage ویتروکتومی همراه جداکردن پرده‌های فیبروواسکولار باعث چسبیدن کامل یا بخشی از شبکیه جدا شده در 30 درصد موارد می‌شود، ولی بعد از 5 سال فقط در 25٪ این موارد شبکیه چسبیده باقی خواهد ماند<sup>۱۰۵</sup>).

فقط 10 درصد نوزادانی که بعد از عمل، شبکیه آن‌ها چسبیده بوده است در نهایت بینایی لازم را برای حرکت مستقل (ambulatory vision) خواهند داشت و اگر حین عمل شبکیه برای تخلیه مایع زیر آن (retinotomy drainage) یا ناخواسته (iatrogenic retinal break) سوراخ شود، پیش‌آگهی آن چشم خیلی ضعیف خواهد بود<sup>۱۰۵</sup>.

### عوارض

ROP، بعد از هفته 38 postmenstrual شروع به پسرفت می‌کند<sup>۱۰۶</sup>. جدی‌ترین عوارض در این مرحله جداشدگی شبکیه و گلوکوم زاویه بسته می‌باشند. در مطالعه ETROP، 1/67 درصد نوزادان در 6 سال اول زندگی دچار گلوکوم شدند<sup>۵۴</sup>.

عوارضی که ممکن است در بیمارانی که سابقه ROP پسرفت کرده دارند، رخ دهند عبارتند از نزدیک‌بینی با آستیگماتیسم، آنیزومتروپی، انحراف چشم، آمبلیوپی، کدورت عدسی، گلوکوم، تغییرات اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکیه در ناحیه ماکولا، اسکار زجاجیه و شبکیه، جداشدگی کششی شبکیه و جداشدگی رگماتوزن شبکیه، رتینوپاتی اگزوداتیو (exudative) و خونریزی‌های مکرر داخل زجاجیه ممکن است در مراحل بعدی زندگی رخ دهد.

ROP و عواض ناشی از آن می‌تواند سبب بروز مشکلاتی در سراسر زندگی بیمار شود بنابراین پی‌گیری طولانی‌مدت این بیماران الزامی است<sup>۱۰۷</sup>.

### نتیجه‌گیری

بر اساس مطالعه ETROP، در صورت وجود بیماری Plus در Zone I یا Zone II یا 3 stage بدون plus در Zone I (type I) (ROP درمان لازم است. بنابر مطالعه BEAT-ROP<sup>۶۴</sup>، تزریق داخل زجاجیه bevacizumab باید برای نوزادان با درگیری Zone I یا Zone II خلفی و 3 stage به ویژه در همراهی با Plus در نظر گرفته شود که باید همراه با ارایه توضیحات به پدر و مادر نوزاد و اخذ رضایت آگاهانه از آن‌ها از نظر احتمال بروز عوارض و تاکید بر

از معایب آن‌ها نسبت به لیزر: میزان بالای عود در بیماران Zone II، نیاز به پی‌گیری درازمدت به علت باقی ماندن ناحیه بدون رگ در محیط شبکیه برای مدتی طولانی، با وجود غیرفعال شدن ROP، ناحیه بدون رگی که در محیط شبکیه می‌ماند، می‌تواند زمینه‌ساز بروز عوارض در آینده باشد. نبود مطالعات بزرگ برای تمام انواع anti-VEGFها، نامشخص بودن دوز بهینه این داروها و نامعلوم بودن ایمنی سیستمیک به‌ویژه در درازمدت

در حال حاضر در مورد مزیت استفاده از anti-VEGF برای نوزادان مبتلا به Zone I ROP و APROP اتفاق نظر وجود دارد. در مطالعه ETROP<sup>۵۴</sup> در حدود 31 درصد بیماران Zone I که لیزر شده بودند نتایج نامطلوب داشتند و در مطالعه BEAT-ROP<sup>۶۴</sup>، 53 درصد از چشم‌هایی که برای Zone I ROP لیزر شده بودند به سمت کشیدگی ماکولا و جداشدگی شبکیه پیشرفت کردند، در حالی که این موارد در 3 درصد این چشم‌ها در گروه bevacizumab رخ داده بود.

در سال 2014، Geloneck و همکاران<sup>۱۰۴</sup> نتایج عیوب انکساری چشم‌هایی را که مورد مطالعه BEAT-ROP قرار گرفته بودند گزارش کردند. در نوزادانی که برای zone I تحت درمان قرار گرفته بودند، میانگین معادل کروی (spherical equivalent) در گروه تزریق داخل زجاجیه bevacizumab،  $1/5 \pm 3/42$  - دیوپتر و در گروه لیزردرمانی  $8/44 \pm 7/57$  - دیوپتر بود. و برای چشم‌هایی که ROP خلف Zone II داشتند، میانگین SE برای گروه bevacizumab،  $0/58 \pm 2/53$  - و برای گروه لیزر  $5/83 \pm 5/87$  - دیوپتر بود. نزدیک‌بینی بسیار بالا ( $\geq 8$  دیوپتر) در گروهی که با لیزر درمان شده بودند، چه در Zone I ROP و چه در Zone II، نسبت به گروه bevacizumab شایع‌تر بود.

یک مطالعه گذشته‌نگر که توسط Hwang و همکاران<sup>۱۰۰</sup> در سال 2015 صورت گرفت، نشان داد که میانگین عیوب انکساری در گروه bevacizumab کم‌تر از گروه لیزردرمانی بوده است (متوسط معادل کروی:  $5/3$  - در مقابل  $2/4$  دیوپتر).

### ویتروکتومی و باکل اسکلرا

چشم‌های دچار 4 ROP stage نیاز به مداخلات جراحی مانند باکل اسکلرا یا ویتروکتومی بدون برداشتن لنز، برای برطرف کردن کشش‌های زجاجیه که باعث جداشدگی شبکیه شده‌اند، خواهند داشت. نتایج اقدامات جراحی در چشم‌های دچار 4A stage از چشم‌های دچار 4B stage بهتر است.

جراحی ویتروکتومی با حفظ عدسی (lens sparing)

postmenstrual توصیه می‌کنند و بعد از آن می‌توان فواصل پی‌گیری را افزایش داد. در بعضی موارد که ROP خاموش شده ولی پی‌گیری تا کامل شدن عروق شبکیه میسر نیست یا در آنژیوگرافی فلورسین، نشت و نورگ‌زایی در پیوستگاه ناحیه رگ‌دار و ناحیه بدون رگ دیده می‌شود، می‌توان از لیزر تکمیلی در ناحیه بدون رگ سود برد.

درباره ROP در zone II، براساس مطالعات ذکر شده (مطالعه در بیمارستان فارابی تهران و مطالعه Zhang) هنوز اختلاف نظر در رابطه با درمان ارجح وجود دارد.<sup>۷۵،۷۷</sup>

در موارد ۴ stage و ۵ stage و حتی در مواردی از ۳ stage خیلی شدید که همراه با تشکیل گسترده پرده‌های فیبروواسکولار روی شبکیه است، تزریق داخل زجاجیه bevacizumab به عنوان درمان اصلی مطرح نمی‌باشد بلکه به عنوان درمان کمکی برای ویتراکتومی استفاده می‌شود<sup>۹۴</sup> تا به باز شدن مردمک، پاک شدن مدیا و کاهش خونریزی حین جراحی کمک کند. در این موارد درمان با bevacizumab به تنهایی می‌تواند منجر به بدتر شدن ROP به علت انقباض بافت فیبروواسکولار گردد.

off-label بودن این درمان باشد. از مزیت‌های این روش درمان، تداوم روند رگ‌دار شدن شبکیه و در نتیجه ایجاد نشدن نقص میدان بینایی است. هم‌چنین میانگین نزدیک‌بینی در نوزادانی که antiVEGF گرفته‌اند کم‌تر از نوزادانی است که با لیزر درمان شده‌اند که می‌تواند به دلیل عدم تکامل قسمت قدامی شبکیه بعد از درمان تخریبی با لیزر باشد.<sup>۷۰</sup> برای چشم‌هایی که APROP دارند یا مواردی که به علت خون‌ریزی زجاجیه یا شبکیه یا علت دیگری امکان لیزر درمانی وجود ندارد یا مواردی که با وجود انجام لیزر بیماری پیشرفت می‌کند، بهتر است تزریق داخل زجاجیه bevacizumab را در نظر بگیریم. در حال حاضر مورد توافق‌ترین دوز، ۰/۶۲۵ میلی‌گرم می‌باشد. با توجه به خاصیت خود محدود شونده ROP و نیمه عمر bevacizumab در زجاجیه، بیش‌تر چشم‌ها تنها نیازمند یک تزریق می‌باشند<sup>۱۰۷</sup> ولی چشم‌هایی که تحت تزریق bevacizumab قرار گرفته‌اند نیازمند پی‌گیری طولانی‌تری می‌باشند، چون عود بعد از bevacizumab نسبت به لیزر به طور معمول با تاخیر بیش‌تری رخ می‌دهد. بیش‌تر مراکز، معاینه مکرر بیماران را حداقل تا هفته ۸۰

### منابع

- Robertson AF. Reflections on errors in neonatology: I. The "Hands-Off" years, 1920 to 1950. *J Perinatol* 2003;23:48-55.
- Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84(2):77-82.
- Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birth weight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr* 1998;86:503-11.
- Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med* 2015;372:331-40.
- Mataftsi A, Dimitrakos SA, Adams GG. Mediators involved in retinopathy of prematurity and emerging therapeutic targets. *Early Hum Dev* 2011; 87:683-90.
- Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand neonatal network. *Pediatrics* 2005;115:990-6.
- Gupta VP, Dhaliwal U, Sharma R, Gupta P, Rohatgi J. Retinopathy of prematurity--risk factors. *Indian J Pediatr* 2004;71(10):887-892.
- Day S, Menke AM, Abbott RL. Retinopathy of prematurity malpractice claims: the Ophthalmic Mutual Insurance Company experience. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):794-798.
- Fischer F, Martin G, Agostini HT. Activation of retinal microglia rather than microglial cell density correlates with retinal neovascularization in the mouse model of oxygen-induced retinopathy. *J Neuroinflammation* 2011;8:120.
- Msall ME. The retina as a window to the brain in vulnerable neonates. *Pediatrics* 2006;117:2287-9.
- Allred EN, Capone A Jr, Fraioli A, Dammann O, Droste P, Duker J, et al. Retinopathy of prematurity and brain damage in the very preterm newborn. *J AAPOS* 2014;18:241-247.
- Schmidt B, Davis PG, Asztalos EV, Solimano A, Roberts RS. Association between severe retinopathy of prematurity and nonvisual disabilities at age 5 years. *JAMA* 2014;311:523-5.
- Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ, Dobson V, Quinn GE, Summers CG, et al. Educational and social competencies at 8 years in children with threshold retinopathy of prematurity in the CRYO-ROP multicenter study. *Pediatrics* 2004;113:790-9.
- Quinn GE, Dobson V, Saigal S, Phelps DL, Hardy RJ, Tung B, et al. Health-related quality of life at age 10 years in very low-birthweight children with and without threshold retinopathy of prematurity. *Arch*

- Ophthalmol* 2004;122:1659-66.
15. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013;74(Suppl 1):35-49.
  16. Shah PK, Narendran V, Kalpana N, Gilbert C. Severe retinopathy of prematurity in big babies in India: history repeating itself? *Indian J Pediatr* 2009; 76: 801-804.
  17. Chan-Ling T, McLeod DS, Hughes S, et al. Astrocyte-endothelial cell relationships during human retinal vascular development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2020-32.
  18. Stone J, Itin A, Alon T, Peer J, Gnessin H, Chan-Ling T, et al. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci*, 1995;15:4738-47.
  19. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012;367(26):2515-2526
  20. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division: Evidence that 'physiol hypoxia' is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1201-14.
  21. Chan-Ling TL, Halasz P, Stone J. Development of retinal vasculature in the cat: processes and mechanisms. *Curr Eye Res* 1990; 9:459-78.
  22. Michaelson I. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal disease. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1948;68:137-80
  23. Watanabe T, Raff MC. Retinal astrocytes are immigrants from the optic nerve. *Nature* 1988;332(6167):834-7.
  24. Stalmans I, Ng Y-S, Rohan R, Fruttiger M, Bouche A, Yuce A, et al. Arteriolar and venular patterning in retinas of mice selectively expressing VEGF isoforms. *J Clin Invest* 2002;109(3):327-36.
  25. Darland DC, Massingham LJ, Smith SR, Piek E, Saint-Geniez M, D'Amore PA. Pericyte production of cell-associated VEGF is differentiation-dependent and is associated with endothelial survival. *Dev Biol* 2003;264:275-88.
  26. Yu DY, Cringle SJ. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:175-208.
  27. Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen. Fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol* 2003;121:547-57.
  28. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational- age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:996-1001.
  29. McLeod DS, Brownstein R, Luty GA. Vaso-obliteration in the canine model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:300-11.
  30. Alon T, Hemo I, Itin A, Peer J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1995;1:1024-8.
  31. Stone J, Chan-Ling T, Pe'er J, et al. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:290-299.
  32. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007;10:133-40.
  33. Patz A, Hoeck LE, De la Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia, I: nursery observations. *Am J Ophthalmol* 1952; 35:1248-53.
  34. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012; 367:2515-26.
  35. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1219-28.
  36. 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(1):159-164.e2.
  37. Szewczyk TS. Retrolental fibroplasia: etiology and prophylaxis; a preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1951;34(12):1649-50
  38. Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulin like growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009;127(5):622e7
  39. Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112(5): 1016e20.
  40. Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15:285-92.
  41. Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, Hard AL, Niklasson A, Ewald U, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics* 2006; 117:1930-38.
  42. Relationships between maternal ethnicity, gestational age, birth weight, weight gain, and severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 2013 published online Jan 23. 10.1016.



43. Connor KM, Sangiovanni JP, Löfqvist C, Aderman CM, Chen Jm Higuchi A, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007; 13:868-73.
44. Haigh JJ. Role of VEGF in organogenesis. *Organogenesis* 2008;4(4):247e56.
45. Wu WC, Lien R, Liao PJ, Wang NK, Chen YP, Chao AN, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(4):391e7.
46. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005 Jul;123(7):991-9.
47. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1993;100:230e7
48. Vander JF, Handa J, McNamara JA, et al. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial. *Ophthalmology* 1997;104(11):1731e5
49. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev* 2008; 84: 71-74
50. 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; 131:189-195.
51. Roohipoor R, Karkhaneh R, Farahani A, Ebrahimaidib N, Mojtahedi B, Fotouhi A, Yaseri M, Khodabande A, Zarei M, Imani Fuladi M, Taheri A, Riazzi Esfahani M, Loewenstein J. Retinopathy of prematurity screening criteria in Iran: new screening guidelines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:F288-93
52. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1470-6.
53. Jalali S, Anand R, Kumar H, Dogra MR, Azad R, Gopal L. Programme planning and screening strategy in retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51: 89-99.
54. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368(22):2094-2104.
55. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;12:1684-1694
56. Autrata R, Krejčírová I, Senková K, Holoušová M, Doležel Z, Borek I. 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: 687-694
57. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:471-9
58. Mintz-Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. *Early Hum Dev* 2012 Dec; 88(12):937-41.
59. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008; 28:831-8.
60. Mutlu FM, Sarici SU. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int J Ophthalmol* 2013 Apr 18; 6(2):228-36
61. Brown GC, Tasman WS, Naidoff M, Schaffer DB, Quinn G, Bhutani VK. Systemic complications associated with retinal cryoablation for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990;97(7):855-858.
62. Good WV, Gendron RL. Gene therapy for retinopathy of prematurity: the eye is a window to the future. *Br J Ophthalmol* 2001 Aug;85(8):891-2.
63. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:195-204.
64. 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.
65. Tawse KL, Jeng-Miller KW, Bauman CR. Current practice patterns for treatment of retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47:491-495.
66. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical management of recurrent retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab monotherapy. *Ophthalmology* 2016;123:1845-1855.
67. Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos AM. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-VEGF therapy. *J AAPOS* 2014;18:120-123.
68. 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;118:176-183.
69. Axer-Siegel R, Snir M, Ron Y, Frilling R, Sirota L, Weinberger D. Intravitreal bevacizumab as

- supplemental treatment or monotherapy for severe retinopathy of prematurity. *Retina* 2011;31:1239-1247.
70. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2014;92: 577-581.
  71. Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoglu Z. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity - 27 month follow-up results from Turkey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1677-1683.
  72. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, Crouch ER, Hutchinson AK, Bhatt AR, et al. Assessment of lower doses of intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: a phase 1 dosing study. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:654-656.
  73. Chen SN, Lian I, Hwang YC, Chen YH, Chang YC, Lee KH, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between ranibizumab and bevacizumab. *Retina* 2015;35:667-674
  74. Mintz-Hittner HA. Avastin as monotherapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:2-3.
  75. Moran S, O'Keefe M, Hartnett C, Lanigan B, Murphy J, Donoghue V. Bevacizumab versus diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2014 Sep;92(6):e496-7. doi: 10.1111/aos.12339. Epub 2014 Jan 16.
  76. Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, Roohipoor R, Ghassemi F, Imani M, Dastjani Farahani A, Ebrahimi Adib N, Torabi H. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2016 Sep;94(6):e417-20.
  77. Roohipoor R, Karkhaneh R, Riazi-Esfahani M, Dastjani Farahani A, Khodabandeh A, Ebrahimiadib N, et al. Comparison of Intravitreal Bevacizumab and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology Retina* 2018; 2: 942-948.
  78. Zhang G, Yang M, Zeng J, Varkos G, Su K, Chen M, et al. Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone II treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina* 2017;37:710-717.
  79. 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;248:1257-1262.
  80. Gunay M, Sukgen EA, Celik G, Kocluk Y. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and laser photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity in Turkey. *Curr Eye Res* 2016;15:1-8.
  81. Mueller B, Salchow DJ, Waffenschmidt E, Jousen AM, Schmalisch G, Czernik C, et al. Treatment of type I ROP with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation according to retinal zone. *Br J Ophthalmol* 2017;101:365-370
  82. Hoerster R, Muether P, Dahlke C, Mehler K, Oberthür A, Kirchhof B, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e74-e75.
  83. Karaca C, Oner AO, Mirza E, Polat OA, Sahiner M. Bilateral effect of unilateral bevacizumab injection in retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1099-1101.
  84. Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol* 2015;15:20.
  85. Alyamaç Sukgen E, Çömez A, Koçluk Y, Cevher S. The process of retinal vascularization after anti-VEGF treatment in retinopathy of prematurity: a comparison study between ranibizumab and bevacizumab. *Ophthalmologica* 2016;236:139-147.
  86. Micieli JA, Micieli A, Smith AF. Identifying systemic safety signals following intravitreal bevacizumab: systematic review of the literature and the Canadian Adverse Drug Reaction Database. *Can J Ophthalmol* 2010;45:231-238.
  87. Hård AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment—a review. *Acta Paediatr* 2011 Dec; 100(12):1523-7.
  88. Hoerster R, Muether P, Dahlke C, Mehler K, Oberthür A, Kirchhof B, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2013 Feb; 91(1):e74-5.
  89. Chen SN, Lian I, Hwang YC, Chen YH, Chang YC, Lee KH, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity: comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina* 2015; 35: 667-674.
  90. Salman AG, Said AM. Structural, Visual and Refractive Outcomes of Intravitreal Aflibercept Injection in High-Risk Prethreshold Type 1 Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Res* 2014 Nov 29; 53 (1):15-20. doi: 10.1159/000364809.
  91. Spandau U. What is the optimal dosage for intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity? *Acta Ophthalmol* 2013 Mar; 91(2):e154.
  92. Yonekawa Y, Wu WC, Nitulescu CE, Chan RVP, Thanos A, Thomas BJ, et al. Progressive retinal detachment in infants with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Retina* May 3, 2017.
  93. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, Donahue SP, Estes RL. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2010;14:6-10.
  94. Xu Y, Zhang Q, Kang X, Zhu Y, Li J, Chen Y, et al. Early vitreoretinal surgery on vascularly active stage 4 retinopathy of prematurity through the preoperative intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e304-e310.

95. Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008 Nov;92(11):1450-5. doi: 10.1136/bjo.2008.140657. Epub 2008 Jul 11
96. Lee SJ, Kim SY, Yoo BC, Kim HW, Kim YH. Plasma level of vascular endothelial growth factor in retinopathy of prematurity after intravitreal injection of bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3165.
97. Zhou Y, Jiang Y, Bai Y, Wen J, Chen L. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:31-36.
98. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-859.
99. Toy BC, Schachar IH, Tan GS, Moshfeghi DM. Chronic vascular arrest as a predictor of bevacizumab treatment failure in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2016;123:2166-2175.
100. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SRI. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology* 2015;122:1008-1015.
101. Lorenz B, Stieger K, Jäger M, Mais C, Stieger S, Andrassi-Darida M. Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity: A Longitudinal Fluorescein Angiographic Study. *Retina* 2017 Jan;37(1):97-111. doi: 10.1097/IAE.0000000000001126.
102. Hu Q, Bai Y, Chen X, Huang L, Chen Y, Li X. Recurrence of Retinopathy of Prematurity in Zone II Stage 3+ after Ranibizumab Treatment: A Retrospective Study. *J Ophthalmol* 2017;2017:5078565. doi: 10.1155/2017/5078565. Epub 2017 Apr 9.
103. Lyu J, Zhang Q, Chen CL, Xu Y, Ji XD, Li JK, et al. Recurrence of retinopathy of prematurity after intravitreal ranibizumab monotherapy: timing and risk factors. *Invest Ophthalmol Vis Sc.* 2017;58:1719-1725.
104. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, Tawansy KA4, Mintz-Hittner HA; BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014 Nov;132(11):1327-33. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2772.
105. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Palmer EA, Robertson J, et al. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/5 years. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1996;103(4):595-600.
106. Repka MX, Palmer EA. Involution of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2000;118:645-9.
107. Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, et al. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina* 2006;26:871-876.