

Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Zone I Type 1 Retinopathy of Prematurity

Karkhaneh R, MD¹; Torabi HR, MD^{2*}; Khodabande AR, MD¹; Roohipoor R, MD¹; Riazi-Esfahani M, MD¹; Shahsavari M, MD³

¹Eye Research Center, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran; ²Health Management Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ³Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author: dr_hamidrezatorabi@yahoo.com

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal bevacizumab for the treatment of type 1 retinopathy of prematurity (ROP) in zone I.

Methods: Preterm infants with type 1 ROP in zone I (zone I ROP, any stage with plus disease or zone I ROP, stage 3 without plus disease) were enrolled in this prospective study. Intravitreal bevacizumab (0.625 mg/0.025 ml) was injected under topical anesthesia. The patients were followed-up weekly for 4 weeks and, then, biweekly till 90 weeks gestational age.

Results: Seventy eyes of 35 patients with type 1 ROP in zone I were enrolled. At a gestational age of 90 weeks, ROP regressed with complete or near complete peripheral retinal vascularization, in 82.9% of eyes after a single injection and in 92.9% of eyes after up to two injections. In 5 eyes (7.1%), ROP progressed to stage 4B or 5, so that surgical management was required. There were no major complications such as endophthalmitis, cataract, or vitreous hemorrhage after injection.

Conclusion: Intravitreal bevacizumab injection is an effective method for the management of patients with Zone I ROP requiring treatment; however, some cases may progress to more advanced stages and require surgical management. Close monitoring for recurrence or progression is necessary. Eyes with persistent zone I ROP may progress to advanced stages when treated with intravitreal bevacizumab injection and re treatment may be needed.

Keywords: Anti Vascular Endothelial Growth Factor, Intravitreal Bevacizumab, Retinopathy of Prematurity, Treatment, Zone I

- Bina J Ophthalmol 2018; 23 (4): 242-247.

تأثیر بواسیزوماب داخل زجاجیه‌ای در درمان رتینوپاتی نوزادان نارس Zone I type I

دکتر رضا کارخانه^۱، دکتر حمیدرضا ترابی^۲، دکتر علیرضا خدابنده^۳، دکتر رامک روحی پور^۳، دکتر محمد ریاضی اصفهانی^۱ و دکتر محسن شهسواری^۴

هدف: ارزیابی تأثیر بواسیزوماب داخل زجاجیه برای درمان type I رتینوپاتی نوزادان نارس در Zone I.

روش پژوهش: نوزادان مبتلا به type I رتینوپاتی نوزادان نارس در Zone I (ROP Zone I) هر مرحله‌ای از ROP همراه با plus disease و یا Zone I ROP، stage III ROP بدون Plus disease) در این مطالعه آینده‌نگر وارد شدند. بواسیزوماب داخل زجاجیه‌ای به میزان ۰/۶۲۵ mg / ۰/۰۲۵ ml با بی‌حسی موضعی تزریق گردید. بیماران تا ۴ هفته به فواصل هر یک هفته و بعد از آن هر دو هفته یک بار تا هفته ۹۰ بعد از آخرین قاعدگی پیش از بارداری، معاینه شدند.

یافته‌ها: هفتاد چشم از ۳۵ بیمار با type I رتینوپاتی نوزادان نارس در Zone I برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. در سن ۹۰ هفتگی بعد از آخرین قاعدگی پیش از بارداری در ۸۲/۹ درصد از بیماران، رتینوپاتی با یک بار تزریق پس‌رفت کرد و رگ‌زایی کامل یا نزدیک به کامل در قسمت‌های محیطی شبکه‌ای اتفاق افتاد و در ۹۲/۲ درصد از بیماران بعد از دو بار تزریق پس‌رفت

رتینوپاتی حاصل شد. در ۵ چشم (۷/۱ درصد) رتینوپاتی تا مرحله B ۴ و یا مرحله ۵ بیماری پیشرفت کرد به طوری که به درمان جراحی نیاز شد. عوارض مهم بعد از تزریق از قبیل اندوفتالمیت، کاتاراکت و خونریزی زجاجیه در هیچ‌یک از بیماران دیده نشد.

نتیجه‌گیری: تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه روش موثری در درمان بیماران با Zone I رتینوپاتی نوزادان نارس می‌باشد. اما در بعضی از موارد، ممکن است بیماری تا مراحل بالاتر پیشرفت کرده و نیاز به جراحی وجود داشته باشد. کنترل دقیق برای تشخیص برگشت بیماری و یا پیشرفت آن ضروری است. احتمال دارد چشم‌های با Zone I رتینوپاتی نوزادان نارس پایدار با وجود تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه به مراحل پیشرفته‌تر وارد شوند و ممکن است درمان مجدد ضروری باشد.

کلمات کلیدی: رتینوپاتی نوزادان نارس Zone I- تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب- فاکتور رشد اندوتلیال عروقی- درمان

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۷؛ دوره ۲۳، شماره ۴: ۲۴۷-۲۴۲.

• پاسخ‌گو: دکتر حمیدرضا ترابی (e-mail: dr_hamidrezatorabi@yahoo.com)

۱- استاد- چشم‌پزشک- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی تهران- تهران- ایران

۲- استادیار- چشم‌پزشک- مرکز تحقیقات مدیریت سلامت- دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله- تهران- ایران

۳- دانشیار- چشم‌پزشک- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی تهران- تهران- ایران

۴- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

✉ تهران- خیابان ملاصدرا- بیمارستان بقیه‌الله- درمانگاه چشم‌پزشکی

مطالعات محدودی در مورد نتایج درمان با IVB در Zone I ROP وجود دارد. پژوهش حاضر با هدف تعیین میزان تاثیر بواسیزوماب داخل زجاجیه در درمان Zone I ROP صورت گرفت.

روش پژوهش

این مطالعه آینده‌نگر و مداخله‌ای "گزارش موارد" (case series) در درمانگاه ROP بیمارستان فارابی (بیمارستان ارجاعی سطح ۳ در تهران، ایران) صورت گرفت. نوزادان نارس با وزن موقع تولد ۲۰۰۰ گرم یا کم‌تر و سن جنینی ۳۴ هفته یا کم‌تر معاینه شدند. شروع معاینه در سن کروئولوژیک ۴ هفته و یا ۳۱ هفته بعد از آخرین قاعدگی (PMA) (هر کدام دیرتر بودند) در نظر گرفته شد.

نوزادان نارس با Zone I ROP و type I (هر مرحله‌ای از ROP همراه با plus disease یا plus disease stage III Zone I ROP بدون plus disease) وارد مطالعه شدند. کودکان دارای کاتاراکت مادرزادی، گلوکوم مادرزادی، سابقه هرگونه بیماری دیگر چشمی و یا سابقه درمان قبلی برای ROP از مطالعه حذف شدند. فواید و عوارض درمان به والدین توضیح داده شد و رضایت کتبی از آن‌ها اخذ گردید. کمیته اخلاق مرکز تحقیقات چشم بیمارستان فارابی این مطالعه را تایید نمود.

بواسیزوماب داخل زجاجیه به میزان ۰/۶۲۵ mg در ۰/۰۲۵ ml در اطاق عمل تحت بی‌حسی موضعی تزریق گردید. در مواردی که

مقدمه

رتینوپاتی نوزادان نارس یکی از علل مهم اختلال دید در نوزادان بسیار نارس می‌باشد^{۱،۲}. امروزه، به دلیل بهبود در بقای این نوزادان، شیوع ROP افزایش یافته است^۳. در موارد شدید ROP، عروق جدید در قسمت‌های محیطی شبکیه ایجاد می‌شود که ممکن است منجر به کشش در شبکیه، جداشدگی و خونریزی آن گردد^۱. در دهه ۱۹۸۰، کرایوتراپی برای درمان ROP پیشنهاد شد اما امروزه لیزر درمانی قسمت‌های محیطی شبکیه ترجیح داده می‌شود^۳. فوتوکواگولاسیون با لیزر یک روش مخرب بوده که منجر به ایجاد محدودیت میدان بینایی در Zone I ROP می‌شود^۱.

نورگ‌زایی شبکیه به واسطه عامل رشد اندوتلیال عروقی VEGF ایجاد می‌شود. بنابراین استفاده از درمان‌های ضد VEGF ممکن است در درمان ROP مفید باشد^۴. بواسیزوماب (اواستین Avastin- Genetech Inc., South San Francisco, California, USA) یک آنتی‌بادی مونوکلونال نو ترکیب انسانی است که بر همه ایزوفورم‌های VEGF عمل می‌کند^۵.

بواسیزوماب در درمان بسیاری از رتینوپاتی‌ها همراه با افزایش فعالیت VEGF از قبیل دژنراسانس نورگ‌زای (نئوواسکولر) وابسته به سن^{۶-۷}، رتینوپاتی دیابتیک پرولیفراتیو^{۸،۹}، گلوکوم نورگ‌زا^{۱۰،۱۱} و انسداد عروقی شبکیه^{۱۲،۱۳} موثر می‌باشد. مطالعه BEAT ROP نشان داد که بواسیزوماب داخل زجاجیه‌ای از درمان با لیزر فوتوکواگولاسیون در بیماران با Zone I ROP مفیدتر است^{۱۴}.

جراحی اسکالرال باکلینگ در یک مورد بود. شبکیه در ۹۰ هفتگی از آخرین قاعدگی (PMA) در تمام موارد چسبیده باقی ماند و کامل شدن عروق در قسمت‌های محیطی شبکیه در ۴۱ چشم از ۶۵ چشم با بهبود ROP دیده شد (۶۳/۱ درصد). ۲۴ چشم (۳۶/۹ درصد) هنوز دارای مناطق بدون عروق در قسمت‌های محیطی شبکیه بدون هرگونه فعالیت بیماری بودند. خون‌ریزی زیرملتحمه در چند چشم پس از تزریق دیده شد ولی عوارض مهم از قبیل اندوفتالمیت، کاتاراکت و یا خون‌ریزی زجاجیه گزارش نگردید.

بحث

درمان با بواسیزوماب داخل زجاجیه‌ای در روند بهبودی بیماری چشم‌های با Zone I ROP، type I، موثر است. در چشم‌های با Zone I ROP، ۸۲/۹ درصد موارد بعد از یک تزریق IVB بهبود یافتند و ۱۲ چشم نیاز به تزریق مجدد داشتند (۱۷/۱ درصد). در ۹۲/۹ درصد چشم‌ها، نتایج ساختاری مطلوب بعد از یک و یا دو تزریق IVB ملاحظه گردید. در پنج چشم (۷/۱ درصد) جداشدگی شبکیه ایجاد شد که نیاز به عمل جراحی را ضروری ساخت. غلظت داخل زجاجیه‌ای VEGF در مراحل پیشرفته ROP بالاست و این عامل، نقش مهمی در ایجاد نورگ‌زایی شبکیه در چشم‌های مبتلا به ROP دارد^{۱۴،۱۵}. بنابراین کاهش غلظت داخل زجاجیه VEGF ممکن است روش مناسبی برای درمان ROP باشد. بواسیزوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که به VEGF متصل شده و آن را متوقف می‌کند و به طور فزاینده در سطح جهانی در درمان ROP مصرف می‌شود. در مطالعه کنونی، بواسیزوماب به میزان ۰/۶۲۵ میلی‌گرم یعنی با همان مقداری که در مطالعه BEAT ROP Study به کار رفت (نصف دوز بالغین)، مورد استفاده قرار گرفت^{۱۴}.

BEAT-ROP، Mintz Hittner و همکاران^{۱۴} نشان دادند که تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب در درمان چشم‌های با Zone I ROP موثر است. در مطالعه BEAT ROP در ۲ چشم از ۶۲ چشم با Zone I ROP، بیماری برگشت داشت. در مطالعات قبلی نتایج آنتومیک Zone I ROP ضعیف گزارش شدند.

در تحقیق O'Keefe و همکاران^{۱۶}، ۱۷ چشم از ۲۴ چشم (۷۰/۸ درصد) با Zone I ROP که تحت درمان با لیزر فوتوکواگولاسیون قرار گرفته بودند، دچار جداشدگی شبکیه شدند. Kychenthal و همکاران^{۱۷}، گزارش دادند که ۱۷ چشم از ۴۸ چشم

تزریق دوطرفه در همان جلسه لازم بود از یک ویال جداگانه برای هر چشم استفاده شد. به همه نوزادان پس از تزریق، قطره سولفاستامید ۱۰ درصد هر ۶ ساعت برای ۳ روز تجویز گردید. نوزادان در روز بعد از عمل معاینه شدند. معاینات پی‌گیری به طور هفتگی برای ۴ هفته و بعد از آن هر ۲ هفته یک بار تا سن ۹۰ هفتگی بعد از آخرین قاعدگی (PMA) صورت گرفت.

اولین نتیجه مورد ارزیابی بعد از درمان، بررسی میزان پسرفت ROP بعد از تزریق اوستین بود. پسرفت ROP براساس بهبود plus disease و بهبود عروق جدید تعریف گردید. معاینات در تمام مراجعات به وسیله ۳ نفر فوق تخصص شبکیه باتجربه در رشته ROP انجام شد. درمان مجدد با توصیه حداقل دو پزشک معاینه‌کننده براساس ضوابط زیر صورت گرفت. باقی ماندن نورگ‌زایی یا عروق جدید و plus disease بعد از ۴ هفته و یا ایجاد ارتشاح (پرولیفراسیون) فیبروواسکولار خارج از سطح شبکیه. بررسی آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS انجام شد.

یافته‌ها

هفتاد چشم از ۳۵ بیمار با Zone I ROP برای ورود به این مطالعه انتخاب و حداقل تا ۹۰ هفته بعد از آخرین قاعدگی (PMA) پی‌گیری شدند. در جریان مطالعه هیچ مورد از مرگ و میر و یا خروج از مطالعه دیده نشد. متوسط سن جنینی (gestational) هنگام تولد $27/6 \pm 1/8$ هفته و متوسط وزن $307/2 \pm 108/1$ گرم بود. در تمام بیماران plus disease وجود داشت. بیماری در مرحله II، فقط در دو چشم از ۷۰ چشم (۲/۹ درصد) دیده شد و ۶۸ چشم (۹۷/۱ درصد) در ROP مرحله ۳ بودند. متوسط سن بعد از آخرین قاعدگی (PMA) هنگام اولین تزریق، $35/6 \pm 2/7$ هفته بود. در هفته ۹۰ پس از آخرین قاعدگی، توقف کامل ROP در ۵۸ چشم (۸۲/۹ درصد) پس از یک تزریق دیده شد. در ۱۲ چشم (۱۷/۱ درصد) تزریق مجدد به دلیل پایداری یا برگشت عروق جدید در سن متوسط $6/2 \pm 1/24$ هفته بعد از اولین تزریق صورت گرفت.

در ۷ چشم بعد از تزریق مجدد، ROP متوقف گردید، بنابراین در ۹۲/۲ درصد چشم‌های با Zone I ROP بعد از یک یا دو تزریق، بیماری متوقف شد. با وجود تزریق مجدد در ۵ چشم، بیماری به مراحل پیش‌رفته رسید به طوری که در میانگین سنی $51/7 \pm 4/31$ هفتگی بعد از آخرین قاعدگی، عمل جراحی ضرورت پیدا کرد. عمل جراحی شامل ویتروکتومی پارس پلانا در ۴ چشم و

بعد از یک تزریق دیده شد. تزریق مجدد در ۱۱ چشم (۴/۶ درصد) صورت گرفت و ۴ چشم نیازمند تزریق سوم بودند. بهبود کامل ROP در ۹۵/۴ درصد چشم‌ها بعد از یک تزریق، در ۹۸/۲ درصد چشم‌ها بعد از تزریق دوم و در ۱۰۰ درصد چشم‌ها بعد از تزریق سوم دیده شد. Zone I ROP در ۱۴۰ چشم (۵۸/۸ درصد) و Zone II در ۹۸ چشم از ۲۳۸ چشم دیده شد. ما در مطالعه دیگری تاثیر اواستین را با لیزر فوتوکواگولاسیون در درمان type I Zone II ROP مقایسه نمودیم^{۲۲}. ۸۶ چشم با Zone II ROP تحت درمان تزریق داخل زجاجیه‌ای اواستین قرار گرفتند. تزریق مجدد در ۱۰/۵ درصد چشم‌ها به دلیل تداوم یا برگشت بیماری انجام شد و فقط یک چشم به دلیل خونریزی پره‌رتینال نیاز به جراحی پیدا کرد. در مطالعه کنونی، ما تزریق مکرر داخل زجاجیه اواستین را در موارد مقاوم بیماری به کار بردیم. اما پیشرفت به مراحل بالاتر همراه با جداسدگی شبکیه در ۷/۱ درصد چشم‌ها اتفاق افتاد. بنابراین درمان مجدد با تزریق اواستین می‌تواند در موارد Zone I ROP مقاوم و یا عود ROP انجام گیرد. شکست درمان در Zone I ROP در مقایسه با Zone II ROP بیش‌تر است.

لیزر فوتوکواگولاسیون به تنهایی و یا به همراه اواستین داخل زجاجیه می‌تواند به عنوان درمان مجدد در موارد مقاوم به ROP به کار رود. در این مطالعه در ۷/۱ درصد چشم‌ها، بیماری بعد از درمان مجدد با اواستین داخل زجاجیه به تنهایی به جداسدگی شبکیه منجر شد. مطالعه قبلی نشان داد که پیشرفت جداسدگی شبکیه در بیش‌تر از ۷۰ درصد چشم‌ها با Zone I ROP که فقط با لیزر فوتوکواگولاسیون معمولی درمان شده بودند، حاصل گردید^{۱۷ و ۱۶}.

درمان مجدد با لیزر فوتوکواگولاسیون به تنهایی ممکن است در جلوگیری از پیشرفت Zone I ROP موثر نباشد. مطالعات بیش‌تری مورد نیاز است که درمان و یا درمان مجدد ارجح را در موارد مقاوم یا عودکننده بیماری مشخص کند.

لیزر فوتوکواگولاسیون یک درمان تخریبی است که قسمت‌های محیطی شبکیه را از بین می‌برد و می‌تواند منجر به تنگ شدن میدان بینایی به خصوص در بیماران با Zone I ROP گردد. تزریق اواستین داخل زجاجیه‌ای عملی ساده است، وقت کم‌تری می‌گیرد، به تجهیزات خاصی نیاز ندارد و می‌تواند بدون نیاز به بی‌هوشی عمومی انجام شود^{۲۳-۲۵}.

اواستین موجب توقف فعالیت VEGF موجود در محوطه زجاجیه می‌گردد اما روی VEGF که به طور مدام توسط شبکیه بدون عروق به وجود می‌آید بی‌تاثیر است. به علاوه VEGF تنها

(۳۵/۴ درصد) با Anterior Zone I ROP و تمام ۹ چشم (۱۰۰ درصد) با posterior Zone I ROP که فقط با لیزر فوتوکواگولاسیون درمان شدند به طرف جداسدگی شبکیه پیشرفت کردند. به نظر می‌رسد که تزریق بوسایزوماب می‌تواند پیش‌آگهی چشم‌های با Zone I ROP را بهبود دهد. در مطالعه ما پیشرفت به مرحله‌های ۴ یا ۵ بیماری، در ۷/۱ درصد چشم‌ها دیده شد.

در مطالعه Mintz Hittner و همکاران^{۱۸}، یک تزریق بوسایزوماب، پیشرفت بیماری را به جداسدگی شبکیه در تمام ۲۲ چشم با Zone I ROP و یا posterior Zone II ROP بدون نیاز به درمان با لیزر متوقف کرد. Wu و همکاران^۱، ۱۷ چشم با Zone I ROP را با تزریق بوسایزوماب درمان کردند. هیچ یک از این چشم‌ها بعد از درمان به مراحل بالا (مرحله ۴ و یا ۵ بیماری) پیشرفت نکردند. در یک مطالعه گذشته‌نگر، Gunay و همکاران^{۱۹} نتایج دو ساله پس از تزریق اواستین داخل زجاجیه‌ای (۴۸ چشم) و لیزردرمانی (۳۰ چشم) را در مورد ROP شدید خلفی تهاجمی (Aggressive) مقایسه کردند. سه چشم در گروه تزریق اواستین و دو چشم در گروه لیزر نیاز به درمان مجدد داشتند. معاینات شبکیه در سن ۲ سالگی، رگ‌زایی موفقیت‌آمیز شبکیه را در گروه اواستین و یافته‌های تثبیت شده شبکیه را در گروه لیزر نشان دادند. میزان پیشرفت بیش‌تر به طرف جداسدگی شبکیه در مطالعه ما ممکن است ناشی از عوامل ژنتیک مختلف که منجر به تفاوت در پاسخ درمانی می‌گردد، باشد.

در پژوهش ما فقط چشم‌های با Zone I ROP که احتمال زیادی برای پیشرفت به مراحل پیشرفته ROP با پیش‌آگهی پایین دارند، مورد مطالعه قرار گرفتند. این مطالعه با مطالعات دیگر از این جهت در تقابل است که در آن‌ها نوزادان نارس با Zone I, ROP Zone II وارد مطالعه شدند. Yoon JM و همکاران^{۲۰} تاثیر لیزردرمانی معمولی، ترکیب اواستین و لیزر شبکیه خارج از Zone I و تزریق اواستین به همراه لیزردرمانی در زمان دیرتر را در درمان ۱۰۱ چشم با Zone I ROP, type I مقایسه کردند.

تزریق اواستین داخل زجاجیه به همراه لیزردرمانی هم‌زمان و یا تاخیری نتایج آناتومیک مطلوب به وجود می‌آورد بدون این که بیماری برگشت نموده و یا نیاز به درمان مجدد باشد.

Yetik و همکاران^{۲۱}، ۲۳۸ چشم با ROP پس از آستانه (pre-threshold, آستانه (threshold)) و یا ROP خلفی تهاجمی (aggressive posterior ROP) را با اواستین داخل زجاجیه‌ای درمان کردند. در این مطالعه، توقف ROP در ۹۵/۴ درصد چشم‌ها

غلظت سرمی بواسیزوماب (Bevacizumab) افزایش و غلظت سرمی VEGF بعد از تزریق داخل زجاجیه ۱ mg یا ۰/۵ mg بواسیزوماب (Bevacizumab) کاهش یافت. بنابراین متوقف کردن اثر سیستمیک VEGF خطر عوارض جانبی سیستمیک را به همراه دارد. در مطالعه کنونی هیچ گونه عارضه سیستمیک تا هفته ۹۰ یافته نشد. اگرچه مطالعات با پی‌گیری طولانی‌تری مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

تزریق IVB روش موثری در درمان بیماران با type I ROP و Zone I می‌باشد. اما برخی موارد ممکن است به مراحل پیشرفته‌تر برسند و نیازمند عمل جراحی می‌باشد. مواظبت دقیق و درمان مجدد در موارد مقاوم تا زمان ایجاد رگ‌زایی کامل شبکیه ضروری است.

عامل رشدی نیست که در چشم‌های دارای ROP، up-regulate می‌شود. بنابراین ROP ممکن است بعد از تزریق اواستین به پیشرفت خود ادامه دهد. باید مواظبت دقیق با معاینه ته چشم، هر ۱-۲ هفته تا پس‌رفت کامل ROP ادامه یابد. درمان مجدد به ویژه در Zone I ROP در صورتی که نورگ‌زایی پایدار در شبکیه مشاهده شود، ضروری است.

مواردی از ایجاد کاتاراکت یا اندوفتالمیت بعد از عمل در مطالعه ما یافته نشد. Wu و همکاران^۱ ایجاد کاتاراکت را فقط در ۱ درصد موارد بعد از تزریق اواستین یافتند ولی هیچ موردی از اندوفتالمیت گزارش نکردند. در مطالعه Haider و همکاران^{۲۷} هیچ عارضه جانبی چشمی در ۵۷ چشم بعد از تزریق اواستین نشان داده نشد.

در مطالعه Sato و همکاران^{۲۸}، در بیماران مبتلا به ROP،

منابع

1. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *Am J Ophthalmol* 2013;155:150-158.
2. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C, Foster A, Collins ML, Coats DK. Childhood blindness. *J AAPOS* 1999;3:26-32.
3. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:182-187.
4. Mechoulam H, Pierce EA. Retinopathy of prematurity: Molecular pathology and therapeutic strategies. *Am J Pharmacogenomics* 2003;3:261-277.
5. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, Noureddin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: The second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:59-65.
6. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-390.
7. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372.
8. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695-1705.
9. Mason JO 3rd, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:685-688.
10. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:155-158.
11. Iliiev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbusch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1054-1056.
12. Jaissle GB, Leitritz M, Gelissen F, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Szurman P. One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:27-33.
13. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:2165-2169.
14. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEATROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-615.
15. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:1599-1603.
16. O'Keefe M, Lanigan B, Long VW. Outcome of zone I retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:614-616.
17. Kychenthal A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina* 2006;26:S11-15.
18. 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;28:831-838.
19. Gunay M, Celik G, Gunay BO, Aktas A, Karatekin G, Ovali F. Evaluation of 2-year outcomes following intravitreal bevacizumab (IVB) for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 2015;78:300-304.
 20. Yoon JM, Shin DH, Kim SJ, Ham D, Kang SW, Chang YS, et al. Outcomes after laser versus combined laser and bevacizumab treatment for type 1 retinopathy of prematurity in zone I. *Retina* 2017;37:88-96.
 21. Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoqlu 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.
 22. Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, Roohipoor R, Ghassemi F, Imani M, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2016;94:e417-420.
 23. Davitt BV, Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good WV, et al. Astigmatism in the early treatment for retinopathy of prematurity study: Findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2009;116:332-339.
 24. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Hardy RJ, Tung B, Pedroza C, et al. Early Treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: Findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2008;115:1058-1064.
 25. Quinn GE, Dobson V, Hardy RJ, Tung B, Phelps DL, Palmer EA. Visual fields measured with double-arc perimetry in eyes with threshold retinopathy of prematurity from the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. The CRYO-retinopathy of prematurity cooperative group. *Ophthalmology* 1996;103:1432-1437.
 26. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, Yang CM, Lai CC, Kuo HK. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: A multicenter study in taiwan. *Ophthalmology* 2011;118:176-183.
 27. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2014;92:577-581.
 28. Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C, et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2012;153:327-333.