



## Prematürite Retinopatisi

### Retinopathy of Prematurity

Kadir Kırboğa<sup>1</sup>, Mustafa Köşker<sup>2</sup>, Mustafa Kemal Arıcı<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Yozgat Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Yozgat, Türkiye

<sup>2</sup> Ulus Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Cumhuriyet Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

#### Özet

Prematürite retinopatisi (PR) gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan bakım hizmeti olanaklarının artmasıyla birlikte çocukluk çağı körlük nedenlerinde önemli bir yer tutmaktadır. Bilinen en önemli iki risk faktörü; düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel haftanın küçük olmasıdır. Riskli bebeklerin tamamının uygun tarama programları ile tespit edilip, takip programına alınması gerekmektedir. Tedavide uygun vakalarda ilk tercih periferik retinal ablasyondur. Cerrahi tedavi fonksiyonel sonuçları yüz güldürücü değildir. Son zamanlarda hastalığın tedavisinde tek başına veya periferik retinal ablasyonla kombine intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyon sonuçları umut vericidir.

**Anahtar kelimeler:** Prematürite retinopatisi, anti-VEGF, periferik retinal ablasyon.

#### Abstract

Retinopathy of prematurity is one of the most significant reasons of the childhood blindness in developing countries due to the rising numbers of preterm deliveries and improved neonatal care. The most important risk factors for PR are low birth weight and low gestational age. It is necessary for risky babies to be recognized by a screening program and to be followed by a trace program for PR. Peripheral retinal ablation is applied for therapy of PR. The functional results of surgical therapy are not promising. The results of intravitreal anti-VEGF injections alone or combined with peripheral retinal ablation become gradually encouraging.

**Key words:** Retinopathy of prematurity, anti-VEGF, peripheral retinal ablation

#### Giriş

Prematürite retinopatisi (PR); yenidoğan yoğun bakım hizmeti sunulan ülkelerde çocukluk çağı körlüklerinin başta gelen nedenlerinden biridir. Etkin tarama ve erken tedavi imkanlarının artmasına rağmen, gestasyonel haftası küçük ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılır hale gelmesinden dolayı PR olan vakalarının sıklığında artış olmaktadır<sup>1</sup>. PR, tarama ve tedavi programları ile önlenir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. PR'ın erken tanı ve

tedavisinin yapılabilmesi için yenidoğan ve göz hastalıkları uzmanların uzmanlarının hastalığın sıklığını, patofizyolojisini, risk faktörlerini, tarama programını ve tedavi ilkelerini iyi bilmeleri gerekmektedir.

#### Patogenez

Gebeliğin yaklaşık 15. haftasında vaskülarizasyon optik diskten başlayıp retinanın periferine doğru ilerler<sup>2</sup>. Retinanın nazal bölgesi 36. haftada, temporal retina ise

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Kadir Kırboğa  
Yozgat Devlet Hastanesi,  
Göz Hastalıkları Bölümü, Yozgat/Türkiye  
Telefon numarası : +90 5053 59 61 73  
E-mail: ophthalmolog38@gmail.com

#### Makale Geçmişi / Article History

Geliş Tarihi / Date Received: 29.05.2014  
Kabul Tarihi / Date Accepted: 09.06.2014

40. gebelik haftasında tamamen vaskülarize olur. Buna karşın prematüre bebeklerde bu süreç 48-52. haftalara uzayabilmektedir<sup>3</sup>.

Retinal vaskülogenez intrauterin hayatta, göreceli olarak hipoksik bir ortamda ve fizyolojik VEGF seviyelerinde normal gelişim gösterir. Prematür doğum gerçekleştiğinde ise yenidoğan hiperoksik bir hale gelir ve VEGF seviyesi düşüş gösterir. Oksijen tedavisinin verilmesi vasküler yapılarda vazokonstruksiyona ve vaskülogenezin durmasına neden olur. Vasküler gelişim bir süreliğine vasküler ve avasküler retina arasında duraksar. Bu dönemde göz büyümesine devam etmesine karşın, retinal damarların eşlik etmediği avasküler retinada gelişmeye devam eder. Oksijen tedavisinin kesilmesi ile birlikte avasküler ve hipoksik bir periferik retina alanı oluşur. Bu iskemik alandan salınan fazla miktardaki VEGF vasküler/avasküler retina birleşim alanında patolojik neovaskülarizasyona neden olur<sup>4</sup>. Bu patolojik neovaskülarizasyon vasküler permeabilite artışına, retinal ödeme ve hemorajilere yol açabilir. Aynı zamanda oluşan bu yeni anormal damarların etrafında anormal fibrovasküler doku gelişimi olur. Fibrovasküler doku retinada traksiyona, distorsiyon ve ayrılmalara yol açarak, kalıcı görme kayıplarına neden olabilir<sup>5,6</sup>.

Hastalığın patogenezinde anormal olarak artan VEGF düzeyi yanında, insülin-benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1) düzeyindeki azalma da suçlanmaktadır<sup>7,8</sup>. IGF-1 normal retinal vasküler gelişimi VEGF'ten hem bağımsız olarak hem de VEGF aktivitesini arttırarak etkiler<sup>5,6</sup>.

#### **Risk Faktörleri**

PR gelişiminde bilen en önemli risk faktörleri gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır<sup>9</sup>. Yapılan

birçok çalışmada gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça PR sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bu iki faktör dışında suçlanan birçok faktör vardır.

Bu faktörlerin en başında geleni prematür bebeklere yenidoğan servislerinde yapılan yoğun oksijen desteğidir. Oksijenin konsantrasyonu ve süresi ile ilgili bilgiler açık değildir. Uzamış oksijene maruziyet ve mekanik ventilasyonla birlikte anormal kan gazı (hipokarbi veya hiperkarbi), şok, pnömotoraks, uzamış total parenteral beslenme, transfüzyon sayısı, sepsis ve kafa içi kanama gibi problemlerle komplike olan hastalarda PR görülme sıklığını arttırmıştır<sup>10</sup>.

Birçok çalışmada kan transfüzyonlarının PR riskini arttırdığı gösterilmiştir<sup>11</sup>. Bununla birlikte transfüzyonun PR gelişimini mi yoksa PR şiddetini mi arttırdığı kesin değildir. Yine retinal hasarın anemi nedeniyle mi yoksa demir yüklenmesine bağlı oksidatif stresle mi ilişkili olduğu tartışmalıdır. Başka bir açıklama transfüze edilen erişkin hemoglobininin sağladığı yüksek oksijenizasyonun retinal alanda oksijen basıncının yükseltiltiği yönündedir. Fakat bir çalışmada; hematokrit düzeyi ile PR insidansı ve şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır<sup>12</sup>.

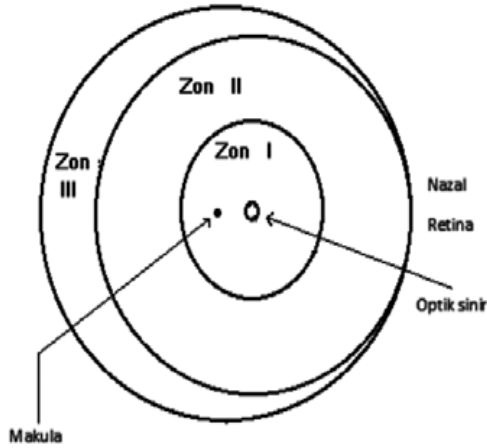
Antenatal steroid uygulamasının retinal damar maturasyonunu hızlandırarak PR riskini azaltmada yararlı olduğu bildirilmiştir<sup>13</sup>. Doğumdan sonra erken kortikosteroid uygulamasının PR şiddetinde bir farklılık yaratmadığı, geç kortikosteroid uygulamasının ise PR şiddetini arttırdığı bildirilmektedir<sup>14</sup>.

Ünitelerdeki parlak ortam ışığının PR'nin gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüş, fakat çok merkezli, randomize LIGHT-ROP çalışmasında fark gösterilememiştir<sup>15</sup>.

## Sınıflama

PR'nin sınıflandırılması International Classification of Retinopathy of Prematurity'e göre retinopatinin yerleşim, şiddet, vasküler/avasküler retina sahaları arasındaki sınırdaki retinopati uzanımı ve plus hastalığı kapsayan dört parametrenin değerlendirilmesi ile yapılır<sup>16</sup>.

**Yerleşim:** Şekil 1'de gösterildiği gibi retina optik diski merkez alan üç alana ayrılmıştır. Zon I'in uç sınırı; çapı diskten foveaya olan mesafenin iki katı olan bir dairedir. Zon II simit şeklindedir ve zon I'den dış sınırı diskten nazal ora serrataya uzanan daire olarak tanımlanır. En dış alan olan zon III ise hilal şeklinde olup, zon II'nin üst nazal sınırından alt nazal sınırına kadar olan alanı kapsar.



Şekil 1: Yerleşim alanına göre PR alanları

**Şiddet:** Vasküler/avasküler sahaların birleşim yerindeki retinopati beş evrede tanımlanır<sup>16</sup>.

**Evre 1:** Birleşim yerinde retina yüzeyinden kabarık olmayan, beyaz hat (demarkasyon hattı) ile karakterizedir.

**Evre 2:** PR'de demarkasyon hattı bölgesinde yüksekliği ve hacmi olan bir kabarık hat (ridge) gelişir.

**Evre 3:** PR'de ridge hattından vitreus içine uzanan yeni damarlar görülür.

**Evre 4:** PR'de subtotal retina dekolmanı gelişmiştir. Fovea tutulumunun olmadığı

subtotal dekolman evre 4A, fovea tutulumunun olduğu durumda ise evre 4B olarak kabul edilir.

**Evre 5:** Dekolmanın ön ve arka bölgelerinin görünümüne göre iki alt gruba ayrılan total retina dekolmanı ile karakterizedir. Huni ağzının ön veya arkada yerleşimine göre açık veya kapalı olarak isimlendirilir.

**Yaygınlık:** Saat kadranı rehber olarak alınır ve iki saat çizgisinin sınırları arasında kalan alan sektör olarak ifade edilir.

**Plus hastalığı:** Venöz genişleme ve optik diskin etrafındaki damarlarda artış olması olarak tanımlanır. Bunun yanında iriste damarsal genişleme, zayıf pupiller dilatasyon ve vitreus bulanıklığı da görülebilir. Plus hastalığı tanısı için en az iki kadranda damarsal genişleme ve kıvrımlanma artışının varlığı gerekmektedir. Genel olarak plus hastalığı varlığını ifade etmek için PR evresinin ardına '+' işareti veya 'plus' kelimesinin eklenmesi gerekir.

**Eşik hastalık:** Zon I veya Zon II'de yan yana 5 veya ayrı ayrı toplam 8 saat kadranı Evre III + plus hastalık olmasıdır.

**Eşik öncesi hastalık:** Zon I'de eşik hastalıktan daha düşük evrede PR, Zon II'de Evre II + plus hastalık veya Zon II'de plus hastalık olsun veya olmasın Evre III PR'nin olması olarak tanımlanır.

## PR'da tarama programı:

American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (AAPOS) ve American Academy of Pediatrics (AAP) dernekleri PR taraması ile ilgili önerileri; 1500 gr altında veya 32 gebelik haftasından erken doğan prematürelere tamamlanmış ve PR riski taşıyan stabil olmayan 1500-2000 gr doğum ağırlıklı bebeklerin en az 2 kez tamamlanmış retinal vaskülarizasyon açısından

değerlendirilmesini önermektedir. Prematüre bebeğin ilk muayenesi normal olsa bile hasta tam retinal vaskülarizasyon gelişene kadar 1-2 hafta ara ile kontrol edilmesini önermektedir<sup>17</sup>.

**Önerilen ilk muayene süresi:** Amerikan Pediatri Akademisinin önerdiği gestasyonel yaşa göre ilk PR muayenesi süreçleri Tablo-1'de sunulmuştur<sup>17</sup>.

**Tablo-1:** PR muayenesinin zamanlaması

Gestasyonel yaş (hafta)	İlk muayenenin yapılma zamanı	
	Postmenstruel yaş (hafta)	Kronolojik yaş (hafta)
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

**AAP ve AAPOS takip için önerdiği protokol<sup>17</sup>:**

*Haftalık izlem önerilen vakalar:* Zon I'de evre I veya II PR ile zon II'de evre III PR olan vakalardır.

*1-2 haftalık periyotlarla izlem önerilen vakalar:* PR olmaksızın Zon I'de immatür vaskülarizasyon gösteren vakalar, zon II'de Evre II PR olan vakalar ve Zon I'de gerileyen PR olan vakalar.

*2 haftalık periyotlarla izlenmesi önerilen vakalar:* Zon II'de Evre I PR ve Zon II'de gerileyen PR olan vakalar.

*2-3 haftalık periyotlarla izlenmesi önerilen vakalar:* Prematüre Retinopatisi olmaksızın Zon II' de immatür vaskülarizasyon olanlar, Zon III'de Evre I veya II PR olan vakalar ve Zon III' de gerileyen PR' si olan vakalar.

**Takibin sonlandırılması:** Retinal vaskülarizasyonun tamamlandığı görülen bebekler ile postmenstrüel 45. haftada eşik öncesi hastalık gelişimi olmayan bebekler takipten çıkartılabilir. Zon I veya II'de önceki PR bulguları olmaksızın Zon III'de retinal vaskülarizasyonun progresyon gösterdiği vakalarda takipten çıkartılabilir. Şayet muayenede zonlar hakkında şüphe varsa veya postmenstruel yaş 35 haftanın altında ise hastanın tekrar muayene edilmesi önerilir<sup>17</sup>.

### Önleme

PR'nin gelişimini önlemede en önemli faktör mümkünse prematüre doğumların engellenmesidir. Hiperoksi ve hipoksi epizodlarının önlenmesi ağır PR insidansını azaltmada etkili olabilir. Pretermlerde relatif olarak bir antioksidan olan E vitaminin eksik olduğu bilinmektedir. Bunlar göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda, E vitaminini desteğinin PR insidans ve şiddetinde değişiklik yapmadığı, buna karşın nekrotizan enterokolit ve sepsis insidansını arttırdığı saptanmıştır<sup>18</sup>. Eşik öncesi PR için destek oksijen tedavisini değerlendirmek için yapılan Supplemental Therapeutic Oxygen for Pretreshold ROP adlı çok merkezli çalışmada; destek oksijen tedavisinin eşik öncesi hastalığı olan bebekler PR'nin daha hızlı ilerlemesine sebep olmadığı ancak ilerlemeyi de azaltmadığı gösterilmiştir<sup>19</sup>.

### Tedavi

PR'sinde ilk tercih olan periferel retinal ablasyonun amacı VEGF üretimine sebep olan periferel avasküler retinal alanın dondurularak veya lazerin termal etkisi ile destrükte edilmesi ve bunun sonucunda avasküler alandan salınan VEGF seviyesini düşürmektir.

Retinanın ablasyonu için kullanılan iki seçenek vardır. Bunlar; transskleral kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyondur. Genellikle lazer fotokoagülasyon kriyoterapiye göre daha kolay

uygulanabilir ve arka kutup hastalığı için konjonktival kesi gerektirmemesinden dolayı daha sık tercih edilmektedir. Lazer yapılırken kornea, iris ve lens yanıklarının olabileceği akılda tutulmalıdır. Lazer tedavisi yapılan gözlerin %1-2'sinde katarakt görülebildiği bildirilmiştir<sup>20</sup>. Tedavi edilen gözler bir hafta içerisinde yeniden tedavi gereksinimi olup olmadığı açısından tekrar indirekt oftalmoskopi ile muayene edilmelidir. Şayet periferik retinal lezyonların gerilediği belirlenirse veya plus hastalık geriliyorsa yeniden tedavi muhtemelen gerekmeyecektir. Hasta takipten çıkarılmadan fibrozis ve retina dekolmanı açısından takip edilmelidir.

PR' ne bağlı retina dekolmanı gelişen gözlerde cerrahi girişimlerin fonksiyonel sonuçları yüz güldürücü değildir<sup>21,22</sup>.

Evre 4 PR olan vakalarda vitreus örneklerinde VEGF ve anjiyojenik sitokinlerin yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>23</sup>. Özellikle vasküler aktivitenin arttığı durumlarda VEGF seviyesinde bariz yükselmenin olduğu tespit edilmiştir<sup>23,24</sup>. Bu sebepten dolayı anti-VEGF tedavi VEGF seviyesinin arttığı PR'nin ikinci evresinden itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Buna karşın anti-VEGF tedavi yeni bir tedavi olması ve hasta grubunun yenidoğan bebekler olmasından dolayı henüz tamamlanmış geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır. Nazari ve ark. vitreus ve retina hemorajisi nedeniyle lazer tedavisinin tam olarak uygulanamadığı PR olan olgularla, lazer tedavisi sonrası intravitreal bevacizumab tedavisi uygulamışlar ve intravitreal anti-VEGF tedavisinin etkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>25</sup>. Mintz-Hittner ve ark. şiddetli evre 3 hastalığı olan 11 infantın 22 gözüne 0.625mg/0.025ml intravitreal bevacizumab uygulamışlar ve 12 aylık takipte tüm bebeklerde aktif neovaskülarizasyonun gerilediğini ve normal retinal

vaskülarizasyonun geliştiğini bildirmişlerdir. Hastaların hiç birinde oküler veya sistemik yan etki görülmediğini de bildirmişlerdir<sup>26</sup>. Quiroz-Mercado ve ark. ortalama doğum haftası 29, tedavi sırasındaki ortalama yaşı 38 hafta olan 13 infantın 18 gözüne tek doz 1.25mg/0.05ml intravitreal bevacizumab uygulamışlardır. Çalışmaya konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen evre 4 PR olan gözler, retinanın zor görülebildiği eşik hastalığı olan gözler ve yüksek riskli eşik öncesi ve eşik hastalıklı gözleri de almış ve gözlerin hepsinde neovaskülarizasyonda gerileme gözlendiğini rapor etmişlerdir. Aynı zamanda evre 4 bir gözde cerrahiye gerek kalmadan retinada yatışma olduğunu bildirmişlerdir. Tek enjeksiyonun tüm gözlerde yeterli olduğu, lazer tedavisine gerek kalmadığını belirtmişlerdir. Hastaların hiç birinde sistemik veya oküler yan etki bildirmemişlerdir<sup>27</sup>.

Lazer tedavisi ile kombine veya tek başına anti-VEGF tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için Faz 1 ve Faz 2 çalışmalar yürütülmektedir (BLOCK-ROP, BEAT-ROP). Anti-VEGF tedavinin neovaskülarizasyonun gerilemesinde faydalı etkisi görülse de fibröz membranlar üzerinde etkisi olamamakta hatta membranlarda kontraksiyona neden olarak retina dekolmanına gidişi hızlandırmaktadır<sup>27</sup>. Anti-VEGF tedavinin bebeklerde sistemik veya oküler yan etkisi bildirilmemiş olmasına rağmen göz içine enjekte ediliyor olması nedeni ile endoftalmi ve lens de travmatik hasara yol açabileceği unutulmamalıdır<sup>28</sup>.

### Sonuç

PR kalıcı görme kaybına yol açan buna karşın uygun takip ve tedavi ile önlenmesi çoğu zaman mümkün olan bir hastalıktır. Riskli bebeklerin zamanında tespit edilmesi ve göz muayenesinin yapıp takibe alınması gerektiği unutulmamalıdır. Tek başına veya lazerle



kombine anti-VEGF uygulamalarının güvenilirlik ve etkinliğinin kanıtlanmasının ardından PR tedavisinde görsel ve yapısal olarak daha iyi sonuçlara ulaşılması mümkün görünmektedir.

### Kaynaklar

1. Quiram PA, Capone A. Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(3):228-34.
2. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Ret Eye Res.* 2001;20(6):799-821.
3. Uslu S, Bülbül A. Neonatoloji bakış açısı ile prematüre retinopatisi. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni.* 2011;45(4):142-52.
4. Kerimoğlu H, Öztürk BT, ÖRS R. Prematür Retinopatisi: Güncel Yaklaşım ve Yeni Açılımlar. *Selçuk Tıp Derg.* 2009;25(4):223-33.
5. Madan A, Good WV. Disorders of the eye. In: HW Taeusch, and RA Ballard (eds). *Avery's diseases of the newborn, 8th edn, Philadelphia, Elsevier Saunders,* 2005;1539-55.
6. Arsan S. Prematüre retinopatisi. *T Klin Pediatri.* 2004;2(6):382-6.
7. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2010;99(4):519-25.
8. Villegas Becerril E, Fernández Molina F, González R, Gallardo Galera JM. Serum IGF-I levels in retinopathy of prematurity. New indications for ROP screening. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005;80(4):233-38.
9. Phelps DL. Retinopathy of Prematurity: History, classification and pathophysiology. *Neo Reviews.* 2001;2(7):153-66.
10. Phelps DL. Retinopathy of Prematurity. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant, 8th ed, Philadelphia: Mosby,* 2006;1747-52.
11. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr.* 1997;156(6):465-70.
12. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson MH, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics.* 1999;104(3):514-8.
13. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(5):601-5.
14. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001145.
15. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of lightreduction in preventing retinopathy of prematurity. Light-ROP Cooperative Group. *N Engl J Med.* 1998;338(1):1572-6
16. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(1):991-9.
17. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2006;117(7):572-6.
18. Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, Gerdes J, Bowen FW, Bhutani V. Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediatr.* 1995;127(2):632-9.
19. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics.* 2000;105(2):295-310.
20. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1995;119(2):175-80.
21. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, et al. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology.* 1996;103(4):595-600.
22. Quinn GE, Dobson V, Barr CC et al. Visual acuity in infants after vitrectomy for severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1991(1);98:5-13.
23. Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, McMeel JW, Kazlauskas A, Rahimi N. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Am J Pathol.* 2000;156(4):1337-44.
24. Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2008;115(6):1065-70.
25. Nazari H, Modarres M, Parvaresh MM, Ghasemi Falavarjani K. Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(12):1713-8.
26. 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(6):831-8.
27. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos M, Hernandez-Rojas M, Salazar-Teran N, Chan P. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008;28(3):19-25.
28. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivasular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):182-7.