

Diabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Etkinliğininin Değerlendirilmesi

Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema

Mehmet Fuat ALAKUŞ¹, Mehmet TAŞ¹, Veysi ÖNER¹, Yalçın İŞCAN¹, Fatih Mehmet TÜRKÇÜ¹, Ali ŞİMŞEK¹, Murat Kaan ÜNLÜ²

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada diabetik maküla ödeminde intravitreal bevacizumab uygulamasının, görme keskinliği (GK), göz içi basıncı (GİB) ve santral fovea kalınlığına (SFK) olan etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Aralık 2007-Aralık 2009 tarihleri arasında 35 hastanın 39 gözüne intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. Olgulara enjeksiyon öncesi GK, GİB, SFK bakıldı ve 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. Enjeksiyon sonrası birinci ayda GİB, GK, SFK bakıldı. Anlamli maküla ödemi (MÖ) devam eden 29 olguya 2. enjeksiyon yapıldı ve maküla ödemi devam eden 12 göze 3. enjeksiyon uygulandı. Olguların GİB, GK, SFK değerlendirildi.

Bulgular: Olguların enjeksiyon öncesi (EÖ) görme keskinliği ortalama 0.206±0.17 idi ve enjeksiyon sonrası birinci aydaki ortalama GK 0.294±0.22 idi ve istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (p<0.05). 2. ve 3. intravitreal enjeksiyonu sonrası ortalama GK sırasıyla 0.285±0.23, 0.417±0.31 olarak saptandı. İkinci enjeksiyon ile 3. Enjeksiyon sonrası GK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05). EÖ SFK ortalama 464.5±115.35 idi ve enjeksiyon sonrası SFK ortalaması 332.11±127.60 idi ve istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi (p<0.05). 2. ve 3. intravitreal enjeksiyonu sonrası ortalama SFK sırasıyla 402.50±124.00, 370.0±142.31 olarak saptandı. EÖ GİB 13.11±2.80 mmHg ve Enjeksiyon sonrası GİB 13.31±3.22 mmHg idi 2. Enjeksiyon sonrası 13.72±3.04 mmHg, 3. Enjeksiyon sonrası 14.27±2.72 mmHg olarak saptandı. 2. enjeksiyon sonrası GİB ile 3. Enjeksiyon sonrası GİB arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05).

Sonuç: Diabetik maküla ödeminin tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun görme keskinliğini arttırdığı ve fovea kalınlığını azalttığı görüldü. Ancak tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Diabetik maküla ödemi, intravitreal enjeksiyon, bevacizumab.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effects of intravitreal bevacizumab administration on visual acuity (VA), intraocular pressure (IOP) and central foveal thickness (CFT) in patients with diabetic macular edema.

Materials and Methods: Intravitreal bevacizumab injection was applied to 39 eyes of 35 patients that presented our clinic with diabetic macular edema, between December 2007 and December 2009. Before and 1 month after injection of 1,25 mg/ml bevacizumab VA, IOP and CFT was measured for each patient. On the second month, the second injection was applied to 29 eyes, and on the third month the third injection was applied to 12 eyes with persistent macular edema.

Results: The mean VA increased from 0.206±0.17 to 0.294±0.22 1 month after first injection (p<0.05). The mean VA was 0.285±0.23 and 0.417±0.31 after second and third injections, respectively. The difference was statistically significant. The mean CMT was reduced from 464.5±115.35 to 332.11±127.60, 1 month after first injection (p<0.05). The mean CMT was 402.50±124.00 and 370.0±142.31 after second and third injections, respectively. The mean IOP was 13.11±2.80 mmHg before first injection, was 13.31±3.22, 13.72±3.04, 14.27±2.72 mmHg after first, second and third injections respectively.

Conclusion: There was significant difference between the mean IOPs after second and third injections.

Key Words: Diabetic macular edema, intravitreal injection, bevacizumab.

- 1- M.D., Batman State Hospital, Eye Clinic, Batman/TURKEY
ALAKUŞ M.F., fuat2112@hotmail.com
TAŞ M., drtasmehmet@hotmail.com
ÖNER V., veysioner@gmail.com
İŞCAN Y., yalciniscan@gmail.com
TÜRKÇÜ F.M., fmturku@hotmail.com
ŞİMŞEK A., alisimsek80@mynet.com
- 2- M.D., Professor, Dicle University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Diyarbakır/TURKEY
ÜNLÜ M.K., mkunlu@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 19.09.2011
Kabul Tarihi - Accepted: 27.02.2012
Ret-Vit 2012;20:35-40

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D., Mehmet TAŞ
Batman State Hospital, Eye Clinic, Batman/TURKEY
E-Mail: drtasmehmet@hotmail.com

GİRİŞ

Bu çalışmada diyabetik maküla ödeminde (DMÖ) intravitreal bevacizumab uygulamasının, görme keskinliği (GK), göz içi basıncı (GİB) ve santral fovea kalınlığına (SFK) olan etkileri araştırıldı.

Diyabetin göze olan etkisi, ilk olarak 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanmıştır. Diyabetik retinopatinin ciddiyetine bağlı olarak maküla ödemi sıklığı da artmaktadır. Hafif nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)'de %3, orta/ciddi NPDR'de %38, proliferatif diyabetik retinopati (PDR)'de %71 oranında maküla ödemi bildirilmiştir.¹ Diyabetik hastalardaki görme kaybının başlıca nedeni ise maküla ödemidir.²

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) vasküler sızıntıyı arttırmasından dolayı vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinir.

Bu etkisi özellikle enflamasyon varlığında ve patolojik durumlarda artar. Kılcal damarlarda kalsiyum içe akışını arttırarak ve damarın sıvı geçirgenliğinin artmasına sebep olur.

VEGF ilişkin geçirgenliği indükleyen mekanizmaların maküla ödemi gelişiminin altında yatan neden olduğu bilinmektedir. Diyabetik retinopatide kan retina bariyeri VEGF inhibisyonu yoluyla korunmaktadır.

DMÖ'de vitreusta VEGF düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Ayrıca VEGF, retinal ven tıkanıklığı ve üveite eşlik eden maküla ödemeine de neden olabilir. VEGF lökosit aracılı endotel hasarı, fenestra oluşumu, sıkı bağlantıların çözülmesi ve hücreler arası masif sıvı akışı içeren birçok mekanizma aracılığı ile damarlardan sızıntıya yol açmaktadır. Bu mekanizmalar tek başlarına veya kombine bir şekilde ödeme yol açarlar.

VEGF inhibisyonu gerçekleştiğinde kan retina bariyeri tekrar oluşur. Kan retina bariyeri hasarına yol açacak VEGF maruziyetinin miktarı ve süresi neovaskülarizasyon için geçen süreden azdır.

Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US), VEGF'in tüm izoformlarına karşı etkili insan monoklonal antikorudur. Retinanın tüm katlarını geçebilmektedir ancak %1.9-4.4 oranında tromboemboli riski bulunmaktadır.

Diyabetik retinopatide kullanım endikasyonları; maküla ödemi, iris neovaskülarizasyonu, retina ve disk neovaskülarizasyonu, vitrektomi sonrası reprojeksiyon ve tekrar kanamadan korunmaktır.

Bu çalışmada diffüz diyabetik maküla ödeminde intravitreal bevacizumab uygulamasının görme keskinliği, göz içi basıncı ve maküla kalınlığı üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Aralık 2007 ile Aralık 2009 tarihleri arasında DMÖ tanısıyla takipleri bulunan ve DMÖ tedavisi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 35 hastanın 39 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların yapılan fundus muayenesinde, maküla merkezinde sert eksüda ve bu sert eksüda komşuluğunda retinal kalınlaşma bulunan, maküla ödemi mevcut olan ve çekilen fundus floresein anjiyografileri (FA)'nde de maküla ödemi saptanan hastaların, optik koherens tomografi (OKT) ile ölçülen santral fovea kalınlığı (SFK) 300 µ ve üzerindeki olgular çalışmaya dahil edildi.

Glokom, vitreoretinal cerrahi veya oküler travma öyküsü olan ve daha önce intravitreal steroid enjeksiyonu yapılmış olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalara diyabetik retinopati ve hastalıklarının olası seyri ile ilgili bilgi verildi. Gözlerinin tedavi öncesindeki durumu, o ana kadar uygulanan tedavilerin etkinliği ve tedavi seçenekleri anlatıldı.

Hastalar intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanış biçimi, beklenen etkisi ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi ve işlemin gerçekleştirilmesi için hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Enjeksiyon öncesi detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Snellen eşeliyle görme keskinlikleri ölçüldü.

Göz içi basınçları Goldmann applanasyon tonometresi ile ölçüldü. Ön segment muayeneleri biyomikroskop ile arka segment muayeneleri non-kontakt lens veya Goldmann üçlü aynası kullanılarak yapıldı. Her hastaya FA ve renkli fundus fotoğrafı çekildi. Her olguda pupiller dilatasyon sonrası maküler OKT (Stratus OCT 3000; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) incelenmesi yapılarak SFK değerlendirildi.

İntravitreal enjeksiyonlar steril koşullarda yapıldı. Göz kapakları %10'luk povidon-iyodin emdirilmiş steril gazlı bezle silindi. Topikal anestezi için proparakain hidroklorid damlatıldı. Steril kapak ekartörü yerleştirildikten sonra, göz yüzeyine %5'lik povidon-iyodin dökülerek 3 dakika bekletildi.

Göz yüzeyi daha sonra steril izotonik solüsyonla yıkandı. Fakik gözlerde limbustan 3.5-4.0 mm, psödo-fakik gözlerde 3.5 mm geriden 30-gaugelik iğne ile midvitreusa dik olarak girilerek 1.25 mg/0.1 ml bevacizumab enjekte edildi.

Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Topikal antibiyotik ve pomad uygulandıktan sonra göze normal kapama uygulandı.

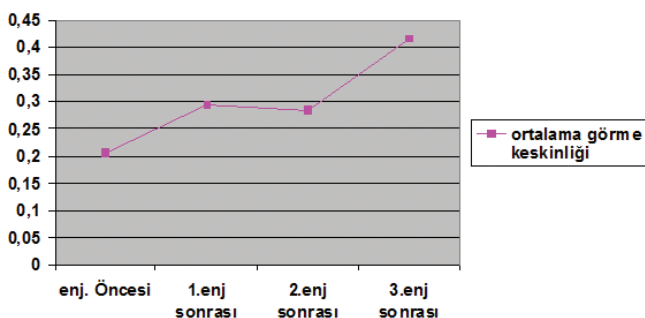
Tablo : Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası GK, SFK ve GİB.

	Ortalama GK	P	Ortalama SFK	P	Ortalama GİB	P
Enjeksiyon öncesi	0.206±0.17	0.005	464.5µ±115.35	0.00	13.11 mmHg±2.80	0.61
1. Enjeksiyon sonrası	0.294 ±0.22		332.11 µ±127.60		13.31 mmHg±3.22	
1. Enjeksiyon sonrası	0.294±0.22	0.882	332.11 µ±127.60	0.10	13.31 mmHg±3.22	0.18
2. Enjeksiyon sonrası	0.285±0.23		402.50 µ±124.00		13.72 mmHg±3.04	
2. Enjeksiyon sonrası	0.285±0.23	0.039	402.50 µ±124.00	0.62	13.72 mmHg±3.04	0.01
3. Enjeksiyon sonrası	0.417±0.31		370.0 µ±142.31		14.27 mmHg±2.72	

Enjeksiyondan 24 saat sonra tüm olguların biyomikroskobik ön segment muayeneleri yapıldı ve bulgular değerlendirildi. Olgulara 6 damla/gün lomefloksasin topikal damla tedavisi 1 hafta süre ile verildi.

Olgulara enjeksiyon sonrası 1. ayda tekrar GİB, GK, SFK bakıldı. Anlamli DMÖ devam eden olgulara tekrar enjeksiyon önerildi. 29 gözde anlamli DMÖ'nün devam ettiği görüldü ve 1. enjeksiyondan ortalama 1 ay sonra 2. enjeksiyon uygulandı. Bu 29 gözde bir ay sonra GİB, GK, SFK bakıldı. 12 gözde 2. ayın sonunda (2. enjeksiyondan 1 ay sonra) DMÖ'nün devam ettiği görüldü. 12 göze 2. enjeksiyondan ortalama bir ay sonra 3. enjeksiyon uygulandı. Olgular bir ay sonra kontrole çağrıldı ve tekrar GİB, GK ve SFK bakıldı. Olgularımızdan tek enjeksiyon uygulananların rutin birer aylık kontrollerinde DNÖ'nün devam etmediği ve ortalama SFK'nın 300 µ'nun altında olduğu görüldü. DMÖ devam eden olgularda enjeksiyon kararı verirken SFK'yı esas aldık 300 µ üzerindeki olgulara tekrar enjeksiyon uyguladık.

Hastaların enjeksiyon öncesi, 1. enjeksiyon sonrası 1. ay, 2. enjeksiyon sonrası 1. ay ve 3. enjeksiyon sonrası 1. ay GK, GİB ve SFK'ları değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluk değerlendirilmesi Kolmogrov-Smirnov testi ile yapıldı. 1. ve 2. enjeksiyon sonrası değişkenler normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden sonuçlar Eşleştirilmiş Student's t testi ile karşılaştırıldı. 3. enjeksiyon sonrası normal dağılıma uygunluk saptanmadığından Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. İstatiksel analizler Windows için SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı.

**Grafik 1:** Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası GK.

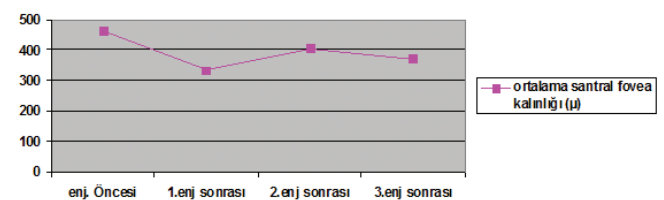
BULGULAR

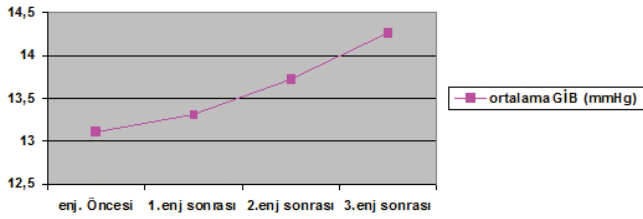
Çalışmaya 18'i (%51.42) erkek, 17'si (%48.58) kadın olmak üzere 35 hastanın 39 gözü dahil edildi. Olguların yaş ortalamaları 56.42±11.25 yılı. Olguların 25'inde PDR, 14'ünde NPDR mevcuttu. Diffüz DMÖ nedeniyle tüm hastalara daha önce grid lazer fotokoagülasyon (LFK) yapılmıştı. LFK'dan en az 3 ay sonra DMÖ'sü devam eden tüm olgulara intravitreal bevacizumab uygulandı.

Birinci ayda yapılan kontrolde 29 gözde DMÖ'nün devam ettiği görüldü ve 2. defa intravitreal bevacizumab uygulandı. Bir ay sonra yapılan kontrolde 12 gözde DMÖ'nün devam etmesi nedeniyle 3. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası 33 gözde subkonjonktival hemoraji, 3 gözde ön kamarada 2 pozitif hücre izlendi.

Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası GK, SFK ve GİB'lerin karşılaştırılması tabloda verilmiştir. Enjeksiyon öncesi GK ile 1. enjeksiyon sonrası GK arasında ve 2. enjeksiyon sonrası ile 3. enjeksiyon sonrası GK arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulundu ($p<0.05$). Ancak 1. enjeksiyon ile 2. enjeksiyon sonrası görme keskinliği arasında anlamli fark bulunmadı (Grafik 1).

Enjeksiyon öncesi ile 1. enjeksiyon sonrası SFK arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulundu ($p<0.05$). 1. enjeksiyon sonrası SFK ile 2. enjeksiyon sonrası SFK arasında, 2 enjeksiyon sonrası SFK ile 3. enjeksiyon sonrası SFK arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı ($p>0.05$). 3. enjeksiyondan sonra SFK'da düşüş izledik ancak bu anlamli değildi (Grafik 2). Enjeksiyon öncesi ile 1. enjeksiyon sonrası GİB arasında, 1. enjeksiyon sonrası GİB ile 2. enjeksiyon sonrası GİB arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).

**Grafik 2:** Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası SFK.



Grafik 3: Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası GİB.

İkinci enjeksiyon sonrası GİB ile 3. enjeksiyon sonrası GİB arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Olguların hiçbirinde GİB 20 mmHg üzerinde değildi. Olgularda enjeksiyon sonrası ciddi komplikasyona rastlanmadı. GİB'nin her enjeksiyon sonrası arttığı ama sadece 3. enjeksiyon sonrası artışın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü (Grafik 3).

TARTIŞMA

DMÖ, diyabetik retinopati sürecinde görme azalmasının en önemli nedenlerindedir.³ Günümüzde halen diffüz DMÖ'nün patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak iskemik retina tarafından salınan endojen faktörlerin kan-retina bariyerinin bütünlüğünü etkilediği düşünülmektedir.

Damar geçirgenliğinde artışa neden olan prostaglandinler endojen faktörlerin başında gelmektedir. DMÖ'de vasküler permeabilitedeki artışa bağlı olarak intraretinal ve subretinal diffüz maküler sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler izlenmektedir.⁴ LFK maküla ödeminin neden olduğu görme kaybı riskini %50 azaltmaktadır. Ancak LFK tedavisi ile diffüz DMÖ'de elde edilen sonuçlar, fokal diyabetik maküla ödemindeki sonuçlar kadar başarılı değildir. Maküla merkezinin tutulmadığı olgularda 3 yıllık lazer tedavi sonuçlarına göre görme kaybı oranları tedavi gören grupta %13.2 iken tedavisisiz grupta %22.12'dir. Maküla merkezi tutulumu olan olgularda ise bu oran sırası ile %13.8 ve %33 olarak verilmiştir.

Lee ve Olk.,⁵ diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile olguların yaklaşık %68 ile %94'ünde ödemde gerileme gözlemişlerdir. Hastaların %61'inde görme keskinliğinde azalma olmaz iken %24.6'sında tedaviye rağmen 3 sıra görme kaybı görülmüştür.

Bu sonuçlar DMÖ tedavisinde yeni arayışlara yol açmıştır. VEGF'e ilişkin geçirgenliği indükleyen etkilerin maküla ödemi gelişiminin altında yatan neden olduğu düşünülmektedir. Diyabetik retinopatide, kan retina bariyeri VEGF inhibisyonu yoluyla korunmakta ve hasarı halinde geri dönüşüm sağlanmaktadır.⁶

DMÖ'de vitreusta VEGF düzeyleri belirgin olarak artmıştır ve bu artışın hiperfloresans derecesiyle korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir.⁷

MÖ'de kortikosteroid kullanımının etkinliği, birçok bildiride tanımlanmıştır.⁸ Bu pozitif yanıt ortaya çıkaran mekanizmalar arasında retinal VEGF ekspresyonunun baskılanması ve VEGF ile indüklenen lökosit hasarının inhibisyonu sayılabilir.⁹ VEGF rolünün anlaşılmasıyla oftalmoloji pratiğinde anti-VEGF uygulamaları eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda ve DMÖ tedavisinde kullanılmaktadır.

Anti-VEGF'ler lökosit aracılı endotel hasarı, fenestra oluşumu, sıkı bağlantıların çözülmesi ve hücreler arası masif sıvı akışı içeren birçok mekanizmayı bloke ederek esas olarak vasküler permeabiliteyi stabilize ederek ödemi azaltırlar. VEGF inhibisyonu gerçekleştiğinde kan retina bariyeri tekrar oluşur.

Paccola ve ark.,¹⁰ daha önceden lazer tedavisi görmüş ve dirençli DMÖ devam eden 28 gözü iki gruba ayırmışlardır. Birinci gruba 1.5 mg bevacizumab enjeksiyonu ve ikinci gruba da 4 mg triamsinolon enjeksiyonu uygulamışlar ve 4 haftalık takiplerinde enjeksiyon öncesine göre 1. ayda iki grupta da GK'de istatistiksel olarak anlamlı artış ve SFK'da istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır. Ancak triamsinolon enjeksiyonu yapılan grupta GK artışı ve SFK'daki düşüş bevacizumab enjeksiyonu yapılan gruba göre daha yüksek bulunmuş ve bu etki daha uzun sürmüştür.

Shimura ve ark.,¹¹ bilateral DMÖ nedeniyle takip edilen 14 olgunun bir gözüne 1.25 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ve diğer göze de 4 mg triamsinolon enjeksiyonu uygulayıp değerlendirmişler. Enjeksiyon sonrası birinci hafta ve 1. ayda iki grupta da GK'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlar. Triamsinolon enjeksiyonu yapılan grupta GK artışı 24 hafta kadar sürmüştür.

Enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda iki grupta da SFK'da istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır. Triamsinolon grubunda 24. haftada SFK'daki düşüşün bevacizumab grubuna göre daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Lam ve ark.,¹² 52 göze DMÖ nedeniyle intravitreal 1.25 mg bevacizumabı birer ay ara ile üç doz uygulamışlar ve enjeksiyon sonrası takiplerinde birinci hafta dışındaki tüm vizitlerde GK'de istatistiksel olarak anlamlı artış tespit etmişlerdir. Ayrıca tüm vizitlerde SFK'da düşüş izlerken, 3. enjeksiyon sonrası 3. ve 4. aylarda SFK'da daha belirgin düşüş saptamışlar ve tekrar enjeksiyonlar sonrası SFK'da düşüşün daha çok olabileceğini savunmuşlardır. Kumar ve Sinha,¹³ lazer tedavisi sonrası 20 göze 2 doz 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlar ve 3. ile 6. aydaki kontrollerde GK'de enjeksiyon öncesine göre anlamlı artış ve SFK'da enjeksiyon öncesine göre anlamlı düşüş saptamışlar. Kook ve ark.,¹⁴ yapmış oldukları çalışmada 126 olguya bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır.

Olguların %48 'ine 3 doz enjeksiyon uygulamışlar. 6. ay sonunda GK'de anlamlı artış saptamamışlar ancak 12. ay sonunda GK'de anlamlı artış saptamışlar.

Faghihi ve ark.,¹⁵ yapmış olduğu çalışmada, DMÖ tanımlı 130 olguyu üç gruba ayırıp birinci gruba 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu, ikinci gruba 2 mg triamsinolon enjeksiyonu ve üçüncü gruba da lazer fotokoagülasyon uygulamışlardır.

Bevacizumab enjeksiyonu yapılan olgularda tüm vizitlerde GK'de anlamlı artış bulmuşlar ancak 16. haftadaki görme keskinliğinde artış saptamamışlardır. Altıncı haftada triamsinolon ve bevacizumab gruplarında lazer grubuna göre GK'de daha yüksek artış saptamışlardır. 16. haftada ise triamsinolon grubunda bevacizumab grubuna göre GK'yi daha yüksek olarak saptamışlar. Bevacizumab enjeksiyonu yapılan olgularda 6. ve 16. haftalarda SFK'da istatistiksel olarak belirgin düşüş saptamışlardır. 6. haftada triamsinolon ve bevacizumab gruplarında lazer grubuna göre SFK'da daha fazla düşüş saptamışlar, 16. haftada ise triamsinolon grubunda bevacizumab grubuna göre SFK daha düşük bulunmuştur.

Arevalo ve ark.,¹⁶ yapmış oldukları çok merkezli çalışmada 139 olguyu iki gruba ayırmışlar, 1. gruba 1.25 mg ve 2. gruba da 2.5 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. 24 ay takip edilmiş ve ortalama 5.8 enjeksiyon tekrarı uygulanmış (1-15 enjeksiyon). Takipler boyunca olgularda GK'da istatistiksel artışı ve SFK'da istatistiksel olarak düşüşü her iki doz grubunda da saptamışlar ve iki grup arasında fark saptamamışlardır.

Biester ve ark.,¹⁷ yapmış oldukları çalışmada 10 olgunun 12 gözüne DMÖ nedeniyle intravitreal 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulamışlardır. Olguları enjeksiyon sonrası 6-8 hafta aralıklarla takip etmişler, 2 enjeksiyon sonrası GK artmayan ve SFK'sı 100 µ'dan daha fazla azalmayan olgulara tekrar enjeksiyon uygulamamışlardır. 2-10 arasında değişen sayıda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu tekrarlamışlardır. 12 aylık takipleri sonrası GK'de anlamlı bir artış saptamamışlar ve intravitreal bevacizumabın DMÖ'de etkili olmadığını savunmuşlar.

Nagasawa ve ark.,¹⁸ yapmış oldukları çalışmada 19 olgunun 20 gözüne DMÖ nedeniyle intravitreal 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış. Çalışmalarında enjeksiyondan sonra 1. haftada SFK'da en belirgin düşüşün olduğu ve 1. ay sonunda rekürrens geliştiği saptanmış.

Seo ve ark.,¹⁹ yapmış oldukları çalışmada intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun GK üzerine olumlu etkileri olduğunu savunmuşlar ve bu etkinin 3 ay kadar sürdüğünü belirtmişlerdir ancak 3. aydan sonra bu etkinin azalmasıyla enjeksiyon tekrarına ihtiyaç olabileceğini savunmuşlardır.

Bizim çalışmamızdaki intravitreal bevacizumabın DMÖ tedavisinde GK üzerine olan olumlu etkileri daha önceden yapılmış çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Tedavi sonrası anatomik olarak iyileşme gösterip GK artışı olmayan olgularda retina pigment epitelinde sert eksüda plaklarına ve maküler ödeme sekonder gelişen dejeneratif değişikliklerin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ancak maküla ödeminin devam etmesi tekrar enjeksiyon ihtiyacını doğurmaktadır.

Yapılmış çalışmalar 3-12 hafta arasında değişen sürelerde tekrar enjeksiyon ihtiyacı olabileceğini bildirilmiştir.²⁰ DMÖ'de intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile SFK'da düşüş, beklenen sonuçtur ancak tek enjeksiyon ile yeterli düşüşün olmadığını ve tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç olduğunu gördük. Bu daha önceden yapılmış çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Özellikle 2. enjeksiyon sonrası diyabet regülasyonu bozuk olan bazı olgularda SFK'da yeterli düşüş olmadığını ve bazı olgularda SFK'da istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olduğunu tespit ettik ve enjeksiyon tekrarı yaptık. OKT'de SFK'da azalma görülen olgularda GK'da artış görüldü.

DMÖ nedeniyle intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun görme keskinliği üzerine etkisi değerlendirildiğinde tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra görme keskinliği üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü.

Anti VEGF'lerin vasküler permeabilityyi azaltan etki mekanizmalarının sonucu olarak sızıntının azalmasıyla maküla ödeminde gerilemeye neden olduğu ve GK üzerine olumlu etkiler meydana getirdiği çalışmamızda saptandı. Çalışmamızda tekrarlayan enjeksiyonlar sonucu OKT ile gösterilen SFK'da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma görülmesi hem fonksiyonel hem de anatomik düzleme sağlanabildiğini göstermektedir.

Intravitreal enjeksiyonlar sonrası GİB artışı olası komplikasyonlardandır. Ciardella ve ark.,²¹ DMÖ nedeniyle intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası 1. ayda %40 oranında GİB artışını bulmuşlar.

Karaçorlu ve ark., DMÖ nedeniyle intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası %16 oranında²², Şimşek ve ark.,²³ da %68 oranında GİB artışı tespit etmişlerdir. Jonas ve ark.,²⁴ triamsinolon sonrası GİB değişikliklerini inceledikleri çalışmada olguların %52'sinde GİB'nin 21 mmHg üzerine çıktığını bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da daha önceden intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan çalışmalara benzer şekilde enjeksiyon sonrası hiçbir olgumuzda 20 mmHg üzerinde GİB olmadı. 3. enjeksiyon sonrası GİB'de anlamlı artış olduğu görüldü ancak hiçbir gözde GİB 20 mmHg'nin üzerinde değildi.

İntravitreal triamsinolon enjeksiyonuna göre bevacizumab enjeksiyonunun GİB artışı açısından daha güvenilir olduğunu düşünebiliriz. Ancak intravitreal enjeksiyonların tümünde vitreusta hacim değişikliğini göz önünde bulundurup vizitlerde GİB takibi yapmak gerektiğini düşünmekteyiz.

Olgularımızda enjeksiyon sonrası retina dekolmanı, glokomatöz GİB artışı gibi oküler komplikasyonlar görülmedi. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası 33 gözde subkonjonktival hemoraji, 3 gözde ön kamarada 2 pozitif hücre izlendi. Topikal tedavi ile yapılan takiplerinde bulgular düzeldi. Yine bevacizumaba bağlı gelişebilecek sistemik komplikasyonlardan olan; serebrovasküler olaylar, geçici iskemik atak, miyokard enfarktüsü ve periferik vasküler bozukluk gibi komplikasyonlara rastlanmadı.²⁵ Ancak nörolojik ve kardiyak hadiseleri olan olgularda enjeksiyon kararı verilirken dikkatli olunmalıdır. Tedavi edilmeden bırakılmış kronik seyirli DMÖ'nün yaratacağı görsel kayıp göz önüne alındığında, intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun getirdiği fonksiyonel ve anatomik iyileşmenin güncel tedavide yerini koruyacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Davidson J K. Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease. Thime Medica Publishers 1991:427-44.
- Hikichi T, Fujio N, Akiba Y, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship. *Ophthalmology* 1997;104:473-8.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91:1-9.
- Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.
- Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
- Klein R, Moss S. A Comparison of the study populations in the diabetes control and complications trial and the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1995;10:745-54.
- Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-17.
- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
- Qaum T, Xu Q, Joussem AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2408-13.
- H Funatsu, H Yamashita, K Sakata, et al. Vitreous Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Intercellular Adhesion Molecule 1 Are Related to Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2005;112:806-16.
- Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25:111-8.
- Nouck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-15
- Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 2008;92:76-80.
- Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetate on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:854-61.
- Lam DS, Lai TY, Lee VY, et al. Efficacy of 1.25 mg versus 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six months results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009;29:292-99.
- Kumar A, Sinha S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diabetic macular edema in an Indian population. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:451-55.
- Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubaer A, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1053-60.
- Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:941-48.
- Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:1488-97.
- Biester S, Ziemssen F, Ulrich Bartz-Schmidt K, et al. Is intravitreal bevacizumab treatment effective in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1575-77.
- Nagsawa T, Naito T, Matsushita S, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for short term treatment of diabetic macular edema The Journal of Medicine Investigation 2008;86:800-5.
- Seo J, Park W. Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:17-22.
- Benjamin P, Nicholson-Andrew P, Schachat A. review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;00417:1010-315.
- Ciardella A, Klancknik J, Schiff W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an Optical Coherence Tomography Study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1131-36.
- Karaçorlu M, Özdemir H, Alacalı N, ve ark. Diffüz diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon. *T Oft Gaz* 2003;33:488-97.
- Şimşek T, Soykan E, Elgin U, ve ark. İntravitreal triamsinolon asetonidin göz içi basıncına olan etkisi. *T Oft Gaz* 2006;36:411-415.
- Jonas B, Kreisser I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetate. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-7.
- Seo J, Park W. Intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:17-22.