



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2012; 26 (3): 127 - 130
http://www.fusabil.org

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Retina Birimindeki Diyabetik Makula Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Sonuçları*

Rumeysa TANYILDIZI
Burak TURGUT

Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Amaç: Refrakter diyabetik makula ödemi (DMÖ) tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun görme keskinliği ve merkezi fovea kalınlığı üzerindeki etkilerini incelemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimiz retina biriminde Ocak 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında optik koherens tomografi (OKT) ölçümlerinde merkezi fovea kalınlığı 350 µm'nin üzerinde diffüz DMÖ olan 15 hastanın 20 gözünü çalışma kapsamına alındı. Hastalar ortalama 9±3 ay takip edildi. Pars planadan 1.25 mg/0,05 ml bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Olguların enjeksiyondan önce, 1., 3. ve 6. aylardaki görme keskinlikleri (log-MAR), ön segment, fundus ve OKT bulguları değerlendirildi.

Bulgular: On beş hastanın 6'sı (%40) kadın, 9'u (%60) erkekti ve ortalama yaşları 51.4±7.4 idi. Hastaların görme keskinliği ortalamaları (log-MAR) tedavi öncesi 1.0±0.67; tedavi sonrası 1. ayda 0.8±0.5; 3. ayda 0.7±0.4; 6. ayda 0.6±0.4 idi. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 10 (%50) gözde artmışken, 7 (%35) gözde değişmedi, 3 (%15) gözde ise azalmış olarak tespit edildi. Uygulama öncesi ortalama merkezi fovea kalınlığı 690±90µm iken 1.ayda 300±84µm, 3.ayda 290±84 µm ve 6.ayda 260±41µm idi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki OKT sonuçlarına göre 12 gözde (%60) makular ödemde azalma gözlenirken, 5 gözde (%25) değişiklik görülmedi ve 3 (%15) gözde ise artış görüldü. Takip süresinde 5 göze (%25) tekrarlayan enjeksiyonlar gerekti.

Sonuç: Refrakter diffüz DMÖ olan hastalarımızda intravitreal bevacizumab uygulaması ile görme kaybının engellenmesi yanında OKT ile tespit edilebilen anatomik düzelme sağlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik makula ödemi, bevacizumab, intravitreal.

Our Results of Intravitreal Bevacizumab Injections for Diabetic Macular Edema at University of Fırat School of Medicine unit of Retina

Objectives: To evaluate the effects of intravitreal bevacizumab injection on visual and foveal thickness in patients with refractory diabetic macular edema.

Material and Methods: Between January 2010 to February 2011, twenty eye units of 15 patients with diffuse diabetic macular edema were evaluated retrospectively. Eyes with diffuse diabetic macular edema with foveal thickness greater than 350 µm revealed by optical coherence tomography (OCT) were performed 1.25 mg/0,05 ml intravitreal bevacizumab injection. The mean follow-up period was 9±3 months. Visual acuity (log-MAR), anterior segment, fundus, OCT were evaluated before the injection and 1, 3, 6 months after the injection,

Results: Six patients (%40) female and 9 (%60) were female. The mean age was 51.4±7.4. The mean visual acuity (log-MAR) of the patients before treatment 1.0±0.67, 1 months after treatment 0.8±0.5, 3 months after treatment 0.7±0.4, 6 months after treatment 0.6±0.4 respectively. The best visual acuity was increased in 10 (%50) eyes, but was not changed in seven (%35) eyes and decreased in three (%15) eyes after bevacizumab injection. The mean central foveal thickness before treatment, 1st, 3rd and 6th months after injection was 690±90µm, 300±84µm, 290±84 µm and 260±41µm respectively. Twelve eyes (%60) had reduced macular edema but not changed in 5 (%25) eyes and increased in 3 (%15) eyes. Repeated injection were needed for five eyes during the follow up period.

Conclusion: We observed prevention of vision loss and anatomical improvement with OCT in patients with intravitreal bevacizumab injection for diffuse refractory diabetic macular edema.

Key Words: Diabetic macular edema, bevacizumab, intravitreal.

Giriş

Diyabetik Retinopati (DR), Diabetes Mellitus (DM)'un başta gelen komplikasyonlarından biri olup 20-64 yaş arasında körlüğün önde gelen sebeplerinden biridir ve prevalansı hasta yaşı ve hastalık süresi ile ilişkilidir (1,2). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) ve Diabetic Retinopathy Study (DRS)

* TOD 46. Ulusal Kongresi, 2012, Antalya.

Geliş Tarihi : 16.11.2012
Kabul Tarihi : 17.01.2013

Yazışma Adresi Correspondence

Rumeysa TANYILDIZI
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim
Dalı,
Elazığ-TÜRKİYE

rumeysatanyildizi@hotmail.com

çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre proliferatif diyabetik retinopati (PDR)'ye bağlı ciddi görme kaybı insidansı azalmasına rağmen diyabetik makulopati diyabetik hastalardaki ana görme kaybı nedeni olmayı sürdürmektedir (3, 4). Diyabetik makula ödemi (DMÖ) DR zemininde gelişen tedavi edilmediği takdirde ciddi görme kaybına neden olabilen bir hastalıktır. Metastatik kolorektal kanser olgularında kullanım onayı verilen ilk antianjiyojenik ajan olan bevacizumab, vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur (5-7). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), PDR, DMÖ ve psödotakik kistoid makula ödemi olgularında intravitreal bevacizumab uygulaması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (8-10).

Bu çalışmada refrakter diffüz DMÖ gözlenen olgularda intravitreal bevacizumab tedavisinin görsel ve anatomik prognoza etkisini araştırmak ve olası komplikasyonları irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Fırat Üniversitesi Hastanesi Retina birimi tarafından takip edilen ve diffüz DMÖ olan 15 hastanın 20 gözü çalışma kapsamına alındı. Fokal DMÖ bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan 9'u (%60) erkek, 6'sı (%40) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 51.4±7.4 idi. Sistemik ek hastalık olarak 9 (%60) hastada hipertansiyon mevcuttu. Hastalar minimum 6 ay olmak üzere ortalama 9±3 ay takip edildi. Çalışmaya DMÖ nedeniyle grid lazer fotokoagülasyon (LFK) ve/veya intravitreal steroid tedavisi uygulanmış olmasına rağmen makula ödemi devam eden olgular dahil edildi.

Üveit, retinal ven tıkanıklığı, epiretinal membran, YBMD gibi makuler ödem yapabilecek oküler patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Fundus Floresan Anjiyografi (FFA) ve Optik Koherens Tomografi (OKT)'de ETDRS kriterlerine göre sınıflandırılan ve merkezi fovea kalınlığı 350 µm'nin üzerinde diyabete bağlı diffüz makula ödemi mevcut olan tüm hastalara intravitreal enjeksiyon öncesinde tam oftalmolojik muayene yapıldı. Düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (DEİGK) kaydedildi. Slit lamp biomikroskopi ile ön segment, indirekt oftalmoskopi ile fundus muayeneleri yapıldı ve göz içi basınç (GİB)'ları ölçüldü. FFA ile makula ödemi değerlendirildi. Tüm hastalarda OKT (Spectral OCT/SLO, OTI/OPKO Inc, Toronto, Kanada) ile merkezi fovea kalınlığı değerlendirildi.

Takip kriterleri olarak DEİGK ve OKT ile ölçülen merkezi fovea kalınlığı belirlendi. Hastalardan enjeksiyonlar için ayrıntılı bilgilendirilmiş onam alındı. Tüm hastalara intravitreal 1,25 mg/0,05 ml bevacizumab (Altuzan, Genentech, San Francisco-USA) enjeksiyonu yapıldı. Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede, steril şartlar altında limbusa 3,5-4 mm uzaklıktan, infero-temporal kadrandan uygulandı.

Hastalar 1. gün, 1. hafta, 1., 3., 6., 9. ve 12. aylarda tam oftalmolojik muayeneden geçirildi. Olguların DEİGK'leri, GİB değerleri ve merkezi fovea kalınlıkları kaydedildi. Merkezi fovea kalınlığının tespiti için

enjeksiyondan sonraki birinci, üçüncü ve altıncı aylarda hastaların OKT ölçümleri yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 12 (SPSS 12.0, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Her değişken için normallik testi uygulanmıştır. Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası karşılaştırmaları için eşleştirilmiş t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

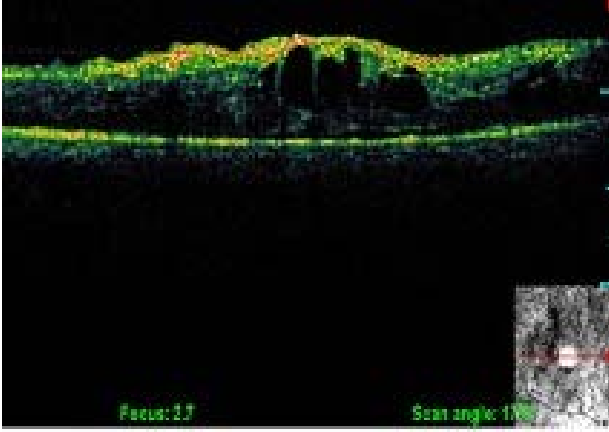
Bulgular

Fırat Üniversitesi Hastanesi Retina birimi tarafından takip edilen ve diffüz DMÖ olan ortalama yaşları 51.4±7.4 olan 9'u erkek (%60), 6'sı kadın (%40) 15 hastanın 20 gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama takip süresi 9±3 aydı. Hastaların görme keskinliği ortalamaları (log-MAR) tedavi öncesi 1.0±0.67; tedavi sonrası 1. ayda 0.8±0.5; 3. ayda 0.7±0.4; 6. ayda 0.6±0.4 idi. Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası 6. ayda DEİGK 10 (%50) gözde artmışken, 7 (%35) gözde değişmedi, 3 (%15) gözde ise azalmış olarak tespit edildi. Görme keskinliklerinde azalma görülen üç hastada 6. aydaki kontrolde intraoküler hemoraji ile birlikte makular ödemde artış bulunmaktaydı.

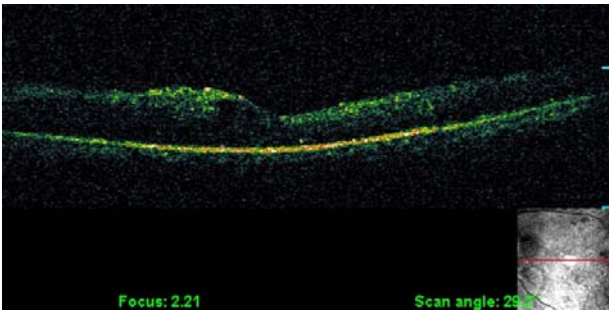
Hastalara intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesinde ve 1., 3. ve 6. ayda OKT çekilerek makula kalınlıkları değerlendirildi. Uygulama öncesi ortalama merkezi fovea kalınlığı 690±90µm iken 1. ayda 300±84µm, 3.ayda 290±84µm ve 6.ayda 260±41µm idi (Şekil 1-2). Enjeksiyon öncesi ve sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki OKT sonuçlarına göre 12 gözde (%60) makular ödemde azalma gözlenirken, beş gözde (%25) değişiklik görülmedi ve 3 (%15) gözde ise artış görüldü. Takip muayenelerinde makula ödemi gerilemeyen 5 (%25) göze tekrarlayan enjeksiyonlar yapıldı. Ek enjeksiyon uygulaması sonrası 3 (%60) gözün merkezi fovea kalınlığında azalma gözlenirken, 2 (%40) gözde değişiklik olmadığı görüldü. Çalışmamıza dahil edilen olguların tedavi öncesi ve sonrası 1., 3. ve 6. aylarda ortalama görme keskinlikleri ve merkezi fovea kalınlıkları Tablo 1 de özetlenmiştir. Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 20 gözün 6. aydaki takip muayenelerinde 10 (%50) hastanın görme keskinliğinde bir sıra ve üzerinde artış tespit edildi ve OKT sonuçlarına göre 12 gözde (%60) makular ödemde anlamlı azalma gözlemlendi (p<0.05).

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası 1., 3. ve 6. aylarda görme keskinliği ortalamaları ve merkezi fovea kalınlığı (Ort±SD)

	Görme Keskinliği (log-MAR)	Merkezi Fovea Kalınlığı
Tedavi Öncesi	1,0±0,67	690±90µm
1.ay	0,8±0,5	300±84 µm
2.ay	0,7±0,4	290±84 µm
3.ay	0,6±0,4	260±41 µm



Şekil 1. Enjeksiyon öncesi OKT 'de diffüz makula ödemi santral fovea kalınlığı: 680 µm



Şekil 2. Enjeksiyon sonrası 3. ayda OKT'de makula ödeminde belirgin düzelme santral fovea kalınlığı: 230 µm

Hastaların GİB değerlerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı artış saptanmadı. Hiçbir hastada retinal yırtık ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlar görülmedi. En sık komplikasyon 6 (%30) gözde görülen subkonjonktival hemorajiydi.

Tartışma

Diyabetik Retinopati günümüzde gelişmiş ülkelerde en önemli görme azalması yapan nedenler arasındadır. Günümüzde DM'un görülme oranının artması ve modern tedavi yöntemleri ile diyabetli hastaların yaşam süresinin uzatılması, DR'nin görülme sıklığını arttırmıştır. On yıllık DM'lu hastalarda DR oranı %20 iken, 25 yıllık DM'lu hastalarda %85'e yükselmektedir (11, 12).

Diyabetik makula ödemi, retina kapillerlerinden makuladaki retinal dokuya sıvı sızıntısı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Diyabetik makula ödeminde ekstraselüler sıvı, retinanın iç nükleer ve Henle tabakalarında birikir. Ekstraselüler sıvının, damar dışına çıkmasındaki en önemli mekanizma kan-retina bariyeri (KRB)'nin bozulması olup hem iç KRB, hem de dış KRB etkilenmektedir. Kan-retina bariyerinin yıkılmasındaki mekanizma ise occludin ve ZO-1'i içeren 'tightjunction' proteinlerindeki değişiklikler olup bu değişikliklerde rol oynayan biyokimyasal ajan olan VEGF'in üretilmesine

neden olan uyarı hipoksidir; ancak bunun hangi yolla olduğu açık değildir (13).

Erken Tedavili Diyabetik Retinopati Çalışması'nda klinik olarak anlamlı makula ödeminde fokal LFK'nun etkili olduğu belirtilmiştir ancak 3 yıllık gözlem sonucunda LFK uygulanan hastaların %12'sinde ETDRS'e göre 15 harfliik görme kaybı tespit edilirken %3'lük kısmında ise 15 harfliik görme artışı izlenmiştir. Ayrıca LFK tedavisine uygulanan gözlerin %24'ünde 36 aylık takip sonrasında retina kalınlaşması gözlenmiş olması DMÖ gelişen gözlerin bir kısmının LFK tedavisine dirençli olduğunu göstermektedir (9). Bu durum araştırmacıları VEGF inhibitörü veya intravitreal kortikosteroid veya kortikosteroid salan intravitreal implant enjeksiyonu gibi medikal veya pars plana vitrektomi (PPV) gibi cerrahi tedavi metodlarını araştırmaya yöneltmiştir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü DR'de bir geçirgenlik faktörü olarak etki etmekte ve makula ödemi tetiklemektedir. VEGF KRB'nin bozulması ve vasküler geçirgenliğin artmasıyla retinal ödeme ve endotel hücre büyümesinin uyarılmasıyla da yeni damar oluşumuna neden olmaktadır. VEGF'in aynı zamanda makrofajlar ve monositler için kemoatraktan olduğu bilinmektedir. Bu hücreler proenflamatuvar moleküller oluşturarak vasküler geçirgenliğin artmasında ilave bir rol oynamaktadırlar (14). Bevacizumab FDA tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen anti-anjiyojenik ajandır (3-5). Anti-VEGF'lerin DMÖ'li gözlerde görme keskinliğini artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur (14, 15). Bevacizumab, VEGF'e bağlanan ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinan insan monoklonal antikorudur. Retinanın tüm katlarını geçebilmektedir ancak %1.9-4.4 oranında tromboemboli riski bulunmaktadır. Diyabetik retinopatide kullanım endikasyonları; makula ödemi, retina ya da disk neovaskülarizasyonu, vitrektomi sonrası reprojeras-yondur.

Haritoglou ve ark. (8), DMÖ bulunan 51 göze uyguladıkları 1.25 mg bevacizumab içeren 0.05 ml enjeksiyon ile 6 haftalık izlem sonucunda %29'unda, 12 haftalık izlem sonucunda ise %26'sında en az 3 sıralık görme artışı olduğunu saptamışlardır. Ortalama merkezi fovea kalınlığında görme keskinliği ile ilişkili anlamlı azalma olduğu görülmüştür ve intravitreal bevacizumabın refrakter diffüz DMÖ olan gözlerde faydalı olduğu belirtilmiştir (8).

Kook ve ark. (10), DMÖ'li olan 126 hastada yaptıkları bir çalışmada 6-12 aylık takipler sonucunda intravitreal bevacizumab uygulamasının kronik iskemik DMÖ olan gözlerde bile makula ödemi azalttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışma sonuçlarımızda da intravitreal bevacizumab uygulaması DMÖ'de OKT ile tespit edilebilen anatomik düzelme ile birlikte görme kaybının engellenmesinde etkili bulunmuştur.

Intravitreal enjeksiyon sonrası en önemli komplikasyonlardan biri kültür pozitif endoftalmidir. Çalışmamızda hiçbir gözde kültür pozitif endoftalmi saptanmadı. Bu durum olgu sayımızın az olmasından ve

intravitreal enjeksiyonların ameliyathane şartlarında steril koşullarda yapılmasından kaynaklanıyor olabilir. Postoperatif muayenede gözlemlediğimiz en sık komplikasyon subkonjonktival hemoraji (%30) idi. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu GİB yüksekliği ve diğer yan etki insidansının düşük olması nedeniyle intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonuna göre bir avantaj teşkil etmektedir.

Çalışmamızda DMÖ nedeniyle intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 20 gözün takip muayenelerinde 10 (%50) hastanın görme keskinliğinde bir sıra ve üzerinde artış tespit edildi. Enjeksiyon sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki OKT sonuçlarına göre 12 gözde

(%60) makular ödemde azalma gözlenirken, beş gözde (%25) değişiklik görülmedi ve 3 (%15) gözde ise artış görüldü. Çalışma sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde intravitreal bevacizumab uygulaması ile görme kaybının engellenmesi yanında OKT ile tespit edilebilen anatomik düzelmenin sağlanabildiğini göstermiştir.

Sonuç olarak; intravitreal bevacizumab enjeksiyonu DMÖ tedavisinde oldukça etkili bir yöntem olup yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar alınmış olmasına rağmen etkisini tam olarak değerlendirebilmek için çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-1474.
2. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
4. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: 43-47.
5. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novortny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391-400.
6. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.
7. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26: 275-278.
8. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Therapy for Persistent Diffuse Diabetic Macular Edema. *Retina* 2006; 26: 999-1005.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987; 94: 761-764.
10. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008; 28: 1053-1060.
11. Cahil M, Halley A, Codd M, et al. Prevalance of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus diagnosed after the age of 70 years. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 218-222.
12. Aiello LM. Diagnosis, Management and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema. In: *Principles and Practice of Ophthalmology* 1995; 747-760.
13. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999; 14: 223-232.
14. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006; 113: 23-28.
15. Lam DS, Lai TY, Lee VY, et al. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009; 29: 292-299.