

## Retina Ven Dal Tıkanıklığına Bağlı Maküla Ödemi Tedavisinde Intravitreal Bevacizumab

Banu Aytuğ (\*), Ateş Yanyalı (\*\*), Ahmet Fazıl Nohutcu (\*\*\*)

### ÖZET

**Amaç:** Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ve fovea kalınlığı değişikliklerini incelemek.

**Yöntem:** Bu geriye dönük çalışmada retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisi için intravitreal bevacizumab (Avastin) enjeksiyonu uygulanan 15 hastanın 15 gözü incelendi. Çalışmaya, dosyalarından başlangıç ve enjeksiyon sonrası optik koherens tomografi (OKT) ölçümleri elde edilen ve fovea kalınlığı > 250 µm olan ven dal tıkanıklığı olguları alındı. Olgulara birer ay aralıklarla en az 3 kez intravitreal 1.25mg/0.05ml bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Çalışmada araştırılan göstergeler Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) görme keskinliği ve OKT ile ölçülen fovea kalınlığı değişiklikleri ve komplikasyonlar idi.

**Bulgular:** Ortalama takip süresi 4,8±1,7 ay (2-6 ay) idi. Ortalama fovea kalınlığı enjeksiyon öncesi 493,20±134,77 µm, enjeksiyon sonrası 1. ay 242,38±46,02 µm, 2. ay 253,60±109,03 µm, 3. ay 251,15±112,06 µm, ve 6. ay 276,30±100,20 µm idi. Tüm aylarda başlangıca göre fovea kalınlığında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.01). Ortalama ETDRS harf değeri (Snellen) enjeksiyon öncesi 55,87±14,90 (20/80), enjeksiyon sonrası 1. ay 69,47±9,93 (20/50), 2. ay 72,13±8,74 (20/40), 3. ay 72,08±9,56 (20/40), ve 6. ay 72,20±8,64 (20/40) idi. Enjeksiyon öncesi ETDRS harf değerine göre enjeksiyon sonrası 1, 2, 3, ve 6. aylarda görme keskinliğinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.01). Bir olguda hafif vitreus enflamasyonu görüldü.

**Tartışma:** Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun erken dönemde etkili ve güvenilir olduğu düşünüldü. Ancak, bu konuda daha fazla olgu sayısı içeren uzun süreli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Retina ven dal tıkanıklığı, maküla ödemi, optik koherens tomografi, intravitreal, bevacizumab

(\*) Op. Dr., Ağrı Devlet Hastanesi, Ağrı

(\*\*) Doç. Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1. Göz Kliniği, İstanbul

(\*\*\*) Doç. Dr., Klinik Şefi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1. Göz Kliniği, İstanbul

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Banu Aytuğ, Yeni Çamlıca Mah. Acarlar Sitesi T-blok D: 43  
Ataşehir, İstanbul E-posta: banuaytug@hotmail.com

*Mecmuaya Geliş Tarihi: 26.12.2008*

*Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 24.01.2009*

*Kabul Tarihi: 25.01.2009*

## SUMMARY

### Intravitreal Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion

**Purpose:** To report the foveal thickness and visual acuity changes after intravitreal bevacizumab injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion.

**Method:** In this retrospective study, 15 eyes of 15 patients who underwent intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion were evaluated. Eyes with branch retinal vein occlusion that have medical records of baseline and postinjection optical coherence tomography (OCT) measures and foveal thickness  $> 250 \mu\text{m}$  were included in the study. All eyes received at least 3 intravitreal injections of 1.25mg/0.05ml bevacizumab monthly. Main outcome measures were Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) visual acuity and foveal thickness changes, and complications.

**Results:** Mean follow-up was  $4,8 \pm 1,7$  (2-6) months. Mean foveal thickness was  $493,20 \pm 134,77 \mu\text{m}$  at baseline,  $242,38 \pm 46,02 \mu\text{m}$  at 1 month,  $253,60 \pm 109,03 \mu\text{m}$  at 2 months,  $251,15 \pm 112,06 \mu\text{m}$  at 3 months,  $276,30 \pm 100,20 \mu\text{m}$  at 6 months. Mean decrease in foveal thickness was significant at postinjection months 1, 2, 3, and 6 ( $p < 0.01$ ). Mean ETDRS letter scores (Snellen) were  $55,87 \pm 14,90$  (20/80) at baseline,  $69,47 \pm 9,93$  (20/50) at 1 month,  $72,13 \pm 8,74$  (20/40) at 2 months,  $72,08 \pm 9,56$  (20/40) at 3 months, and  $72,20 \pm 8,64$  (20/40) at 6 months. Mean change in ETDRS letters from baseline to months 1, 2, 3, and 6 were significant ( $p < 0.01$ ). Vitreous inflammation was observed in one patient.

**Conclusion:** Intravitreal bevacizumab injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion was effective and safe at early period. Further studies with a long follow-up and a large number of patients are required.

**Key Words:** Branch retinal vein occlusion, macular edema, optical coherence tomography, intravitreal, bevacizumab

## GİRİŞ

Retina ven dal tıkanıklığında (RVDT) görme kaybının en önemli nedeni maküla ödemedir. BRVOS (Ven Dal Tıkanıklığı Çalışma Grubu) çalışması sonuçlarına göre RVDT'ye bağlı maküla ödeminde ilk ve etkili tedavi seçeneğinin grid lazer fotokoagülasyon olduğu bildirilmiştir (1). İleriye dönük bir çalışmada ise ven dal tıkanıklığı olgularında maküla ödemi tedavisinde grid lazer ile kontrol grubuna göre anlamlı bir fark elde edilmiştir (2). Diğer tedavi seçeneği olarak uygulanan intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu ile başarılı sonuçlar elde edilirken katarakt ve glokom gibi önemli komplikasyonlar gözlenmiştir (3,4).

Retina hastalıklarında, göziçi neovaskülarizasyonun gelişmesi ve vasküler geçirgenliğin artmasında rol oynayan en önemli anjiyojenik faktörün vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olduğu gösterilmiştir (5,6). Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), santral retinal ven tıkanıklığı (SRVT), RVDT, proliferatif diyabetik retinopati (PDR), diyabetik maküla ödemi, psödotakik kistoid maküla ödemi gibi vasküler geçirgenliğin arttığı ve oküler neovaskülarizasyonun görüldüğü hastalıkların tedavisi için VEGF'nin farmakolojik inhibisyonu günde-

me gelmiştir. Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanser olgularında kullanım onayı verilen ilk antiangiyojenik ajan olan bevacizumab VEGF'ye karşı geliştirilmiş rekombinant humanize monoklonal antikordur (7,8).

Retinal ven tıkanıklığı göziçi VEGF düzeyinde artışa neden olmaktadır (9). SRVT olgularında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde artış elde edilmiştir (10-15). Başarılı sonuçların elde edilmesi sonrası RVDT'ye bağlı maküla ödeminde de güncel tedavi yöntemi olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Rabena ve arkadaşları ven dal tıkanıklığı olgularında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile maküla ödeminin azaldığını bildirmişlerdir (16). Stahl ve arkadaşları ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde bevacizumab ile erken dönemde fonksiyonel iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir (15).

Bu çalışmada retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun görme keskinliği ve fovea kalınlığı üzerindeki etkileri incelenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu geriye dönük çalışmada Haziran 2006-Haziran 2007 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniğinde RVDT'ye bağlı maküla ödemi tedavisi için intravitreal bevacizumab (Avastin, Genentech) enjeksiyonu uygulanan 15 hastanın 15 gözü incelendi. Çalışmaya, dosyalarından başlangıç ve enjeksiyon sonrası OKT ölçümleri elde edilen ven dal tıkanıklığı olguları alındı. Oftalmoskopik muayenede ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödeminin görülmesi ve OKT (Straus III OCT, Carl Zeiss, Dublin, CA) analizinde fovea kalınlığının (250 µm ölçülmesi, başlangıç görme keskinliği ETDRS harf değerinin (Snellen)  $\leq 75$  (20/32) olması diğer çalışmaya alınma ölçütleri idi. Grid lazer veya İVTA enjeksiyonu tedavisinden sonra maküla ödemi devam eden ven dal tıkanıklığı olguları da çalışmaya alındı. Gözlerin çalışmaya alınmama ölçütleri: (1) aktif neovaskülarizasyonun olması; (2) katarakt ve primer açık açılı glokom dışında görmede azalma yapabilecek göz hastalığının olması; (3) kontrolsüz hipertansiyon ve serebrovasküler hastalık öyküsünün olması. Olgular göziçi bevacizumab enjeksiyonu işlemi için aydınlatılmış hasta onam formu ile olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirildi.

Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası 1, 2, 3 ve 6 aylarda oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ETDRS (Diyabetik Retinopati'nin Erken Evre Tedavisi Çalışma Grubu) eşeli kullanılarak değerlendirildi. Slit lamp biyomikroskopisi ile ön segment, indirekt oftalmoskopi ile fundus muayeneleri yapıldı. Göz içi basınçları ölçüldü. Enjeksiyon öncesi %10'luk sodyum floresein ile FFA çekilerek foveal iske mi değerlendirildi. Fovea kalınlığı OKT ile ölçüldü. Santral 1 mm'lik retina kalınlığı Fast Retinal Map programı kullanılarak ölçüldü. OKT analizleri 1, 2, 3 ve 6 aylarda yapıldı.

Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ilk muayene sonrası, 1. ve 2. aylarda yapıldı. Onbeş olgunun 14'üne birer ay aralıklarla 3 kez enjeksiyon uygulandı. Beşinci ayda nüks maküla ödemi görülen 1 olguya 4 kez enjeksiyon uygulandı. Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathanedede steril koşullar altında uygulandı. Topikal anestezi sonrası göz %5'lik povidone iodine ile yıkandı. Pars planadan 27 numara iğne ile 1.25mg/0.05ml bevacizumab vitreus içine verildi. Enjeksiyonlardan sonra 4 gün, ciprofloxacin göz damlası günde 4 kez koruyucu amaçla kullanıldı.

Olguların demografik ve hastalığa ilişkin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların 3'ünde (%20) tip II diyabetes mellitus, 11'inde (%73) hipertansiyon öyküsü vardı. Glokom bulunan 5 hastanın tümünde tıbbi tedavi

ile göziçi basıncı kontrol altında idi. Bir olgu çalışma öncesinde sorunsuz katarakt cerrahisi geçirmişti. Bir olguya (%6,7) 6 ay önce İVTA enjeksiyonu, 1 olguya (%6,7) ise 1 yıl önce grid lazer fotokoagülasyon (FK) tedavisi uygulanmıştı. Teşhis ile ilk enjeksiyon arasında geçen süre ortalama  $4,07 \pm 4,27$  ay'dı (1-12 ay, medyan: 2 ay).

Çalışmada araştırılan parametreler görme keskinliği ve OKT ile ölçülen fovea kalınlık değişiklikleri ve komplikasyonlar idi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında paired sample t testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Ortalama yaşı  $64 \pm 10$  yıl (42-79 yıl) olan 15 olgunun 9'u (%60) erkek, 6'sı (%40) kadın idi. Ortalama takip süresi  $4,8 \pm 1,7$  ay (2-6 ay) idi.

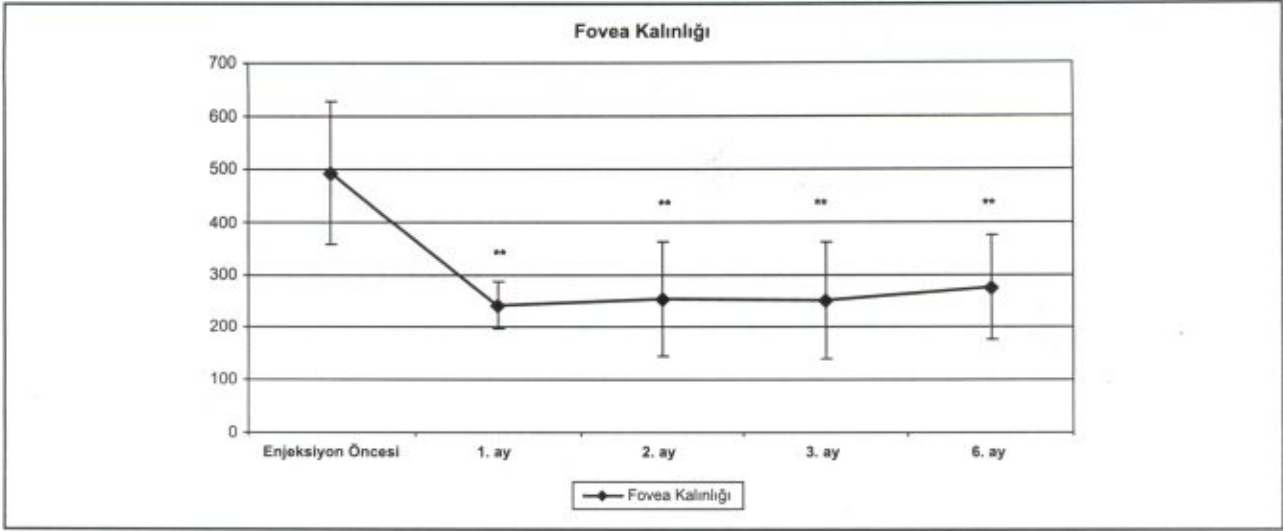
Fovea kalınlık istatistiksel analizlerinde 1. ay 13, 2. ay 15, 3. ay 13 ve 6. ay 10 hastanın OKT verileri değerlendirildi. Ortalama fovea kalınlığı  $\pm$  SD, enjeksiyon öncesi  $493,20 \pm 134,77$  µm, enjeksiyon sonrası 1. ay  $242,38 \pm 46,02$  µm, 2. ay  $253,60 \pm 109,03$  µm, 3. ay  $251,15 \pm 112,06$  µm, ve 6. ay  $276,30 \pm 100,20$  µm idi. Enjeksiyon öncesi fovea kalınlığına göre enjeksiyon sonrası 1, 2, 3 ve 6 aylarda fovea kalınlığında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.01$ , paired sample test).

Ortalama fovea kalınlığında enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1, 2, 3 ve 6 aylarda görülen değişimin grafiği şekil 1'de gösterilmiştir. Ayda bir 3 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası 1, 2, 3 ve 6 aylarda ortalama fovea kalınlığı stabil seyretmiştir.

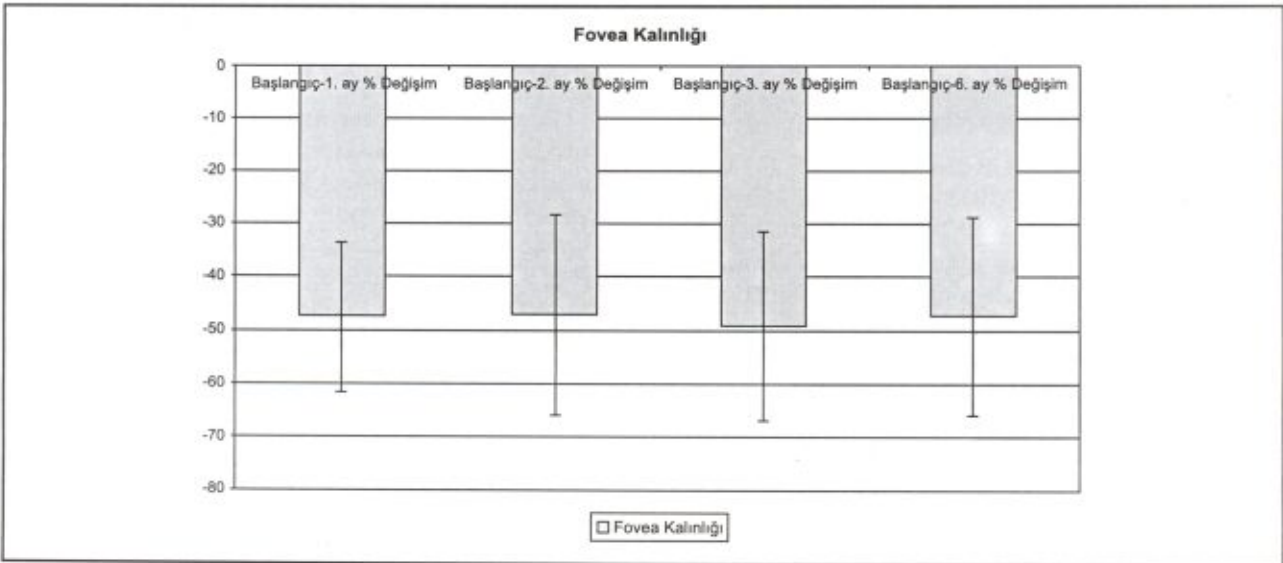
Enjeksiyon öncesi fovea kalınlığına göre enjeksiyon sonrası 1. ay ortalama fovea kalınlığında  $\pm$  SD %47,61  $\pm$  14,08'lik, 2. ay %47,05  $\pm$  18,93'lük, 3. ay %49,15  $\pm$  17,71'lik ve 6. ayda %47,21  $\pm$  18,47'lik bir azalma görülmüştür (Şekil 2).

Intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası 1. ayda tüm olgularda (%100) fovea kalınlığında azalma görüldü. Bu olguların 8'inde (%61,5) maküla ödeminde tam iyileşme gözlemlendi (fovea kalınlığı  $\leq 250$ µm). Enjeksiyon sonrası 2. ay sonunda olguların 12'sinde (%80), 3. ay sonunda 9'unda (%69,2), ve 6. ay sonunda 5'inde (%50) maküla ödeminde tam iyileşme ve normal retina kalınlığı gözlemlendi. Altı ay boyunca 3 olguda (%30) nüks

Şekil 1. Aylara göre ortalama fovea kalınlığı değişim grafiği



Şekil 2. Enjeksiyon sonrası 1, 2, 3 ve 6. aylarda başlangıca göre ortalama fovea kalınlığında yüzde değişim oranları



maküla ödemi gözlendi. Bir olguda 5. ayda, diğer olgularda 6. ayda nüks gözlendi. Beşinci ayda nüks gözlenen olguda 3. kez intravitreal bevacizumab enjeksiyon uygulamasından sonrası vitreus enflamasyonu görüldü. Topikal ve subtenon steroid tedavisi sonrası vitreus enflamasyonu geriledi ancak fovea kalınlığı 750 µm olması nedeniyle beşinci ayda 4. kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. Altıncı ay kontrol muayenesinde fovea kalınlığı 495 µm idi. Diğer nüks görülen 2 olgunun ise 6. ay fovea kalınlıkları (381, 397µm), 3. ay fovea kalınlıklarına (294, 183µm) göre yükselmisti ancak başlangıç değerlerine (407, 775µm) göre düşüktü. Olguların 4. intravitreal bevacizumab enjeksiyonları planlandı.

Olguların ortalama ETDRS harf değeri±SD (Snellen), enjeksiyon öncesi 55,87±14,90 (20/80), enjeksiyon sonrası 1. ay 69,47±9,93 (20/50), 2. ay 72,13±8,74 (20/40), 3. ay 72,08±9,56 (20/40), ve 6. ay 72,20±8,64 (20/40) idi. Enjeksiyon öncesi ETDRS harf değerine göre enjeksiyon sonrası 1, 2, 3 ve 6. aylarda görme keskinliğinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ).

Aylara göre görme keskinliği ETDRS harf değerindeki değişiklikler Tablo 2'da gösterilmiştir. Görme keskinliğinde 2 sıra ve üzeri artış, 1. ayda olguların %53,4'ünde, 2. ayda %66,7'sinde, 3. ayda %61,5'inde ve 6. ayda %72,7'sinde görüldü. Enjeksiyon sonrası 3. ayda

**Tablo 1.** Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan 15 olgunun özellikleri

|  |                     |
|--|---------------------|
| <b>Cinsiyet, n. (%)</b>                            |                     |
| Kadın  | 9 (60,0)            |
| Erkek  | 6 (40,0)            |
| <b>Yaş (yıl)*</b>                                  | 64,00±10,91         |
| <b>RVDT gelişen göz, n. (%)</b>                    |                     |
| Sağ  | 11 (73,3)           |
| Sol  | 4 (26,7)            |
| <b>RVDT lokalizasyonu, n. (%)</b>                  |                     |
| Alt temporal                                       | 9 (60,0)            |
| Üst temporal                                       | 4 (26,6)            |
| Maküler  | 2 (13,3)            |
| <b>Lensin Durumu, n. (%)</b>                       |                     |
| Fakik  | 14 (93,3)           |
| Psödo fakik  | 1 (6,7)             |
| <b>İVTA enjeksiyonu, n. (%)</b>                    | 1 (6,7)             |
| <b>Lazer FK, n. (%)</b>                            | 1 (6,7)             |
| <b>Teşhis- Enjeksiyon arası geçen süre (ay)*</b>   |                     |
|  | 4,07±4,27           |
| <b>Başlangıç Fovea Kalınlığı (µm)*</b>             | 493,20±134,77       |
| <b>Başlangıç ETDRS Görme Keskinliği (Snellen)*</b> | 55,87±14,90 (20/80) |

RVDT: Retina ven dal tıkanıklığı;

İVTA: İntravitreal triamsinolon asetonid;

FK: Fotokoagülasyon; \*Ort±SD

olguların %7,7'sinde 1 sıra azalma görüldü. Olguların 1. ayda %33,3'ünde, 2. ayda %20'sinde, 3. ayda %23,1'inde ve 6. ayda %18,2'sinde görme keskinliğinde değişiklik gözlenmedi. Olguların 2'sinde (%18,2, n=11) enjeksiyon sonrası 1. aydan itibaren 6 ay boyunca 20/20 düzeyinde görme keskinliği olduğu gözlemlendi.

Olguların hiçbirinde enjeksiyon öncesi anjiyografik olarak makülada iskemi bulgusu gözlenmedi. Takip sü-

resi boyunca olgularda sistemik yan etki gözlenmedi. Göze ilişkin komplikasyon olarak sadece 1 olguda 3. intravitreal enjeksiyon sonrası vitreus enflamasyonu gözlemlendi. İnflamasyon topikal prednisolon asetat damla ve subtenon steroid enjeksiyonu tedavisi ile 2 ay içinde geriledi. Göziçi basıncında artış, retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, ve vitre içi hemoraji gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Retina ven dal tıkanıklığı diyabetik retinopatiden sonra 2. sıklıkta görülen retina damar hastalığıdır. RVDT'de görme kaybının en önemli nedeni maküla ödemidir. Retina kan dolaşımının bozulması ve kan-retina bariyerinin yıkılması sonucu plazma eksüdasyonuna bağlı maküla ödemi gelişmektedir. Üç ay içinde gelişebilecek geri dönüşümsüz fotoreseptör hasarını önlemek amacıyla maküla ödemi erken dönemde tedavi edilmelidir (17). RVDT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde lazer fotokoagülasyon ve İVTA enjeksiyonu uygulanmıştır.

Yapılan en geniş kapsamlı ileriye dönük bir çalışma olan BVOS'de, grid- patern argon lazer fotokoagülasyon tedavisinin maküla ödemi azalttığı ve görme keskinliğini arttırdığı bulunmuştur (18). Ancak, birden fazla seans grid lazer fotokoagülasyon tedavisi gerekmekte ve görme keskinliğinde sınırlı düzeyde artış görülmektedir (19). Ayrıca maküla hemorajilerinin yoğun olduğu olgularda lazer uygulaması için hemorajinin çekilmesi beklenmektedir.

RVDT'ye bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu ile iyi fonksiyonel ve görsel sonuçlar elde edilmiştir (3,4). Ancak göz içi basıncı artışı, katarakt gelişmesi ve endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlar gözlenmiştir. Ayrıca İVTA'nın enjeksiyon sonrası etkinliğinin ne kadar devam ettiği henüz bilinmemektedir (20).

Retina hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artmasına ve neovaskülarizasyonun gelişimine neden olan en

**Tablo 2.** Aylara göre görme keskinliği ETDRS harf değerindeki değişim

| Görme Keskinliği Değişimi | 1. ay<br>(n=15) | 2. ay<br>(n=15) | 3. ay<br>(n=13) | 6. ay<br>(n=11) |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ≥ 10 harf artma, n (%)    | 8 (% 53,4)      | 10 (% 66,7)     | 8 (% 61,5)      | 8 (% 72,7)      |
| 5-9 harf artma, n (%)     | 2 (% 13,3)      | 2 (% 13,3)      | 1 (% 7,7)       | 1 (% 9,1)       |
| <5 harf, n (%)            | 5 (% 33,3)      | 3 (% 20,0)      | 3 (% 23,1)      | 2 (% 18,2)      |
| 5-9 harf azalma, n (%)    | 0               | 0               | 1 (% 7,7)       | 0               |
| ≥ 10 harf azalma, n (%)   | 0               | 0               | 0               | 0               |

önemli faktör VEGF'tir. VEGF'nin aynı zamanda makrofajlar ve monositler için kemoatraktan olduğu bilinmektedir. Bu hücreler proenflamatuvar moleküller oluşturarak vasküler geçirgenliğin artmasında ilave bir rol oynamaktadırlar (21). Retina hastalıklarında VEGF antagonistleri olan pegaptanib, bevacizumab ve ranibizumab'ın etkinlikleri araştırılmaktadır.

Bevacizumab Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiojenik ajandır (7,8). Ruhsatsız olarak intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan YBMD olgularında erken dönemde retina kalınlığının azaldığı ve görmenin düzeldiği bildirilmiştir (22-24). Bevacizumab'ın intravitreal enjeksiyonu ile kistik retinal değişikliğin ve sızıntının azaldığı ve neovaskülarizasyonun gerilediği gösterilmiştir. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile proliferatif diyabetik retinopati, diyabetik maküla ödemi, retina ven tıkanıklığı, ve psödofovik kistoid maküla ödemi tedavisinde erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (10-16,25-28).

Retinal ven tıkanıklığı göz içi VEGF artışına sebep olmaktadır (9). Rosenfeld ve arkadaşları ilk olarak İVTA sonrası nüks maküla ödemi görülen SRVT'li bir olguda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliğini bildirmişlerdir (11). Iturralde ve arkadaşları İVTA'dan fayda görmeyen SRVT'li 16 olguda intravitreal bevacizumab ile erken dönemde maküla ödeminde azalma ve görme keskinliğinde düzelmeye göstermişlerdir (10). İleriye dönük bir çalışmada, iskemik santral ve hemisantral retinal ven tıkanıklığı'na bağlı maküla ödemi olan olgulara 3 ay aralıklarla intravitreal 2.0 mg bevacizumab enjeksiyonu ile 6 aylık takip dönemi sonunda görme keskinliğinde artış ve maküla ödeminde azalma saptanmıştır (13). RVDT'ye bağlı maküla ödeminde intravitreal bevacizumab tedavisinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır (14-16,28).

Çalışmamızda RVDT'ye bağlı maküla ödemi tedavisi için intravitreal 1.25 mg bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 15 olgunun görme keskinliği ve fovea kalınlığı sonuçları değerlendirilmiştir. Ortalama fovea kalınlığı enjeksiyon öncesi 493.20 µm, enjeksiyon sonrası 1. ay 242.38 µm, 2. ay 253.60 µm, 3. ay 251.15 µm, ve 6. ay 276.30 µm idi. Enjeksiyon öncesi fovea kalınlığına göre enjeksiyon sonrası 1, 2, 3 ve 6. aylarda fovea kalınlığında görülen azalma anlamlıydı (p< 0.01). Bir çalışmada RVDT geliştikten 6 ay sonra fovea kalınlığı 605 µm olan bir olguya 1.5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası fovea kalınlığının 205 µm'ye gerilediği bildirilmiştir (28). Rabena ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RVDT'ye ikincil maküla ödemi gelişen ve çoğu (%82) önceki İVTA veya lazer fotokoagülasyon tedavi-

sinden fayda görmemiş 27 olguya ortalama 2 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmıştır (16). Çalışmada ortalama 5 ay takip edilen olguların başlangıç fovea kalınlığı 478 µm, 1. ay 310 µm, 3. ay 336 µm, ve son kontrolde 332 µm olarak ölçülmüştür (p< 0.001). Aynı çalışmada 1. ayda olguların %92'sinde retinal kalınlık azalırken, % 15'inde maküla ödeminde tam iyileşme görülmüştür. Rabena ve arkadaşları bevacizumab tedavisinde başarılı sonuç elde edilmeyen hasta grubunun önceki tedavilere de yanıt vermeyen dirençli olgular olduğunu düşünmüşlerdir. Çalışmamızda, 1. ayda olguların tümünde (%100) fovea kalınlığı azalırken maküla ödeminde tam iyileşme %61,5'inde gözlemlendi. Birinci ayda anatomik sonucun daha iyi olması, çalışmamızda önceki İVTA veya lazer tedavisinden fayda görmeyen olgu sayısının daha az (2 olgu, %13) olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, enjeksiyon öncesi fovea kalınlığına göre enjeksiyon sonrası 1. ay ortalama fovea kalınlığında %47,61'lik, 2. ay %47,05'lik, 3. ay %49,15'lik, ve 6. ayda %47,21'lik bir azalma görülmüştür. İleriye dönük bir çalışmada 9 SRVT, 12 RVDT olgularının 1 kez uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında fovea kalınlığı ve görme keskinliği sonuçları değerlendirilmiştir (14). RVDT grubunun 4. haftada başlangıç santral retina kalınlığına göre fovea kalınlığında %49,2 oranında azalma görülmüştür.

Çalışmamızda görme keskinliği ortalama ETDRS harf değeri (Snellen), enjeksiyon öncesi 55,87 (20/80), enjeksiyon sonrası 1. ay 69,47 (20/50), 2. ay 72,13 (20/40), 3. ay 72,08 (20/40), ve 6. ay 72,20 (20/40) idi. Enjeksiyon öncesi ETDRS harf değerine göre enjeksiyon sonrası 1, 2, 3 ve 6. aylarda görme keskinliğinde görülen artış anlamlı bulundu (p<0.01). Görme keskinliğinde 2 sıra ve üzeri artış, 1. ayda olguların %53,4'ünde, 2. ayda %66,7'sinde, 3. ayda %61,5'inde ve 6. ayda %72,7'sinde görüldü. Stahl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 14 SRVT, ve 7 RVDT olgusunda 1 kez uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği araştırılmıştır (15). Olguların tümünde 9 haftalık takip süresi boyunca görme keskinliğinde en az 1 sıra artış saptanırken, %47,6'sında 3 sıra ve üzeri artış görülmüştür. Dokuz SRVT ve 12 RVDT olgusuna maküla ödemi tedavisi için 1 kez uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan diğer bir çalışmada RVDT grubunda başlangıç görme düzeyine göre 4. haftada %34,4 oranında düzelmeye görülürken, 12. haftada bu oran %6,6'ya gerilemiştir (14). Üçüncü ayda görülen görme keskinliğindeki düzelmeye oranının azalmasının nüks maküla ödeminde bağlı olduğu açıklanmıştır. Çalışmamızda görme keskinliğinde görülen artışın 6 ay boyunca olguların çoğunda stabil seyretmesinin birer ay aralıklarla en

az 3 kez intravitreal enjeksiyon uygulanmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda 15 RVDT'li olguya maküla ödemi tedavisi için birer ay aralıklarla en az 3 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. Olguların 1'inde 5. ayda, 2'sinde 6. ayda nöks maküla ödemi gözlemlendi. Bir çalışmada ortalama 2 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılan RVDT olgularının %22'sinde ilk enjeksiyondan yaklaşık 2,1 ay sonra nöks maküla ödemi gözlemlenmiştir (16). Stahl ve arkadaşları SRVT ve RVDT olgularına 1 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası 3. ve 6. haftalar arası anatomik düzelme olduğunu bildirmişlerdir (15). Ancak 6. haftada santral retina kalınlığında artış saptamışlardır. Çalışmada kontrol muayenelerinde çekilen OKT analizlerinde santral retina kalınlığında artış olduğu zaman enjeksiyonun tekrarlanması gerektiği düşünülmüştür. Pai ve arkadaşları intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ven dal tıkanıklığı olgularının görme keskinliği ve maküla ödeminde 2. haftada görülen düzelmelerin 8. haftaya kadar devam ettiğini ancak 12. haftada nöks maküla ödeminin görüldüğünü bildirmişlerdir (14).

Intravitreal bevacizumabın etkinliğinin ne kadar devam ettiği ve ne sıklıkta enjeksiyonların yapılması gerektiği konusunda henüz az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir deneysel çalışmada monoklonal antikor parçası olan ranibizumabın intravitreal enjeksiyon sonrası yarılanma ömrünün 3 gün olduğu bildirilmiştir (29). Beer ve arkadaşları intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 2 KNVM'li olgunun vitreus sıvı örneğinde bevacizumab ve VEGF düzeyinin analizini yapmışlardır (30). Çalışmada intravitreal bevacizumab yarılanma ömrünün ~ 3 gün olduğu ve tek dozun en az 4 hafta antiVEGF etkinliğinin sürdüğü bildirilmiştir.

Çalışmamızda birer ay aralıklarla intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile 6 ay boyunca RVDT olgularının çoğunda maküla ödemi azalmış ve retina kalınlığı normal sınırlarda seyretmiştir. Ancak hasta sayısı daha fazla olan ileriye dönük çalışmalar gerektiğini düşünmekteyiz. Stahl ve arkadaşları ven tıkanıklıklarında retinal dolaşımının yeniden düzenlenmesinin aylar, yıllar sürebileceği ve yeni kan dolaşımının disk kollateral damarları ile sağlanacağını bildirmişlerdir (15). Retinal dolaşımda denge sağlanıncaya kadar bevacizumab tedavisine devam edilmesi öngörülmüştür.

Komplikasyon olarak sadece 1 olguda 3. intravitreal enjeksiyon sonrası vitreus enflamasyonu gözlemlendi. Enflamasyon topikal ve subtenon steroid tedavisi ile 2 ay içinde geriledi. Takip süresi boyunca olgularda sistemik yan etki gözlemlenmedi. Koroidal neovasküler membran tedavisi için intravitreal bevacizumab enjeksiyonu

uygulanan bir çalışmada 266 olgunun 2'sinde 1. ayda hafif vitreus enflamasyonu izlenmiştir (24). Retina ven tıkanıklığında intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu değerlendirildiği bir çalışmada VEP ve ERG'nin yapıldığı elektrofizyolojik testler sonucunda hiçbir yan etki ve oküler toksisite gözlenmemiştir (14).

Çalışmamızın eksik kalan tarafı öncelikle hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması idi. Ayrıca çalışmanın geriye dönük olması, bevacizumabın ruhsatsız ilaç olması ve kontrol grubunun olmaması çalışmayı sınırlandıran diğer faktörlerdi.

Retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde birer ay aralıklarla en az 3 kez intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile olguların çoğunda 1. ayda görülen görme keskinliğinde ve fovea kalınlığındaki düzelme 6 ay devam etmiştir. OKT ile gösterilen fovea kalınlıklarında da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma görülmesi hem fonksiyonel hem de anatomik düzelme sağlanabildiğini göstermektedir. Hafif vitreus enflamasyonu dışında yan etki görülmemiştir. Sonuç olarak retina ven dal tıkanıklığına bağlı maküla ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun erken dönemde etkili ve güvenilir olduğu düşünüldü. Ancak etkisini tam olarak değerlendirmek için fazla olgu sayısı içeren uzun süreli, çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı ileriye dönük çalışmalar gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-282.
2. Battaglia M, Saviano S, Ravalico G. Grid laser treatment in macular branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:1024-1027.
3. Chen SD, Sundaram V, Lochhead P, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006;141:876-883.
4. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;7:852-85.
5. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445-50.
6. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for me-

- tastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
8. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005;32:S43-S47.
  9. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1644-1645.
  10. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short term study. *Retina* 2006;26:279-284.
  11. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-339.
  12. Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:555-556.
  13. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. *Retina* 2007;27:141-149.
  14. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143:601-606.
  15. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, et al. Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1429-1436.
  16. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:419-425.
  17. Larsson J, Bauer Andreasson S. The 30-Hz flicker cone ERG for monitoring the early course of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:187-190.
  18. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1986;104:34-41.
  19. Esrick E, Subramanian ML, Heir JS, et al. Multiple treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005;139:653-657.
  20. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
  21. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006;113:23-28.
  22. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-335.
  23. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372.
  24. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
  25. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-78.
  26. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
  27. Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2006;26:356-57.
  28. Spandau U, Wickenhäuser A, Rensch F, et al. Intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:118-119.
  29. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFab V2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-733.
  30. 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.