

# Diffüz Diyabetik Makula Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu: Erken Dönem Sonuçlar

## *Intravitreal Bevacizumab for Diffuse Diabetic Macular Edema: Early Results*

Ceylan Uslu, Gökhan İbrahim Güllük, Ersin Oba, Banu Arslan

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Diffüz diyabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği ve güvenilirliğinin erken dönem sonuçlarını değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Bu randomize prospektif çalışmada diyabete bağlı makula ödemi tedavisi için 1,25 mg/0,05 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 14 hastanın 20 gözü incelendi. Çalışmaya optik koherens tomografi ölçümlerinde merkezi fovea kalınlığı 350 µm'un üzerinde olan diffüz diyabetik makula ödemi olgular alındı. Çalışmada araştırılan göstergeler görme keskinliği ve merkezi fovea kalınlığındaki değişiklikleri ve komplikasyonlar idi. Verilerin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümler için Anova testi kullanıldı.

**Sonuçlar:** Ortalama takip süresi 3±0,6 ay'dı. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. hafta ve 1. ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri sırasıyla ortalama 0,28±0,04; 0,37±0,05; 0,44±0,05 idi. Enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. ayda görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,0001). Birinci hafta sonunda 14 (%70), 1. ay sonunda ise 15 (%75) gözde görme keskinliğinde artış gözlemlendi. Ortalama merkezi fovea kalınlığı enjeksiyon öncesi 422,15±18,87 µm iken tedavi sonrası 1. haftada 344,65±21,7 µm, ve 1. ayda 316,3±31,1 µm idi. Başlangıca göre, merkezi fovea kalınlığında 1. hafta ve 1. ayda görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,0001). Postoperatif muayenede gözlemlediğimiz en sık komplikasyon 8 (%40) göz ile subkonjonktival hemorajiydi.

**Tartışma:** Diffüz diyabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun erken dönemde etkili ve güvenilir olduğu izlendi. Ancak, bu konuda uzun süreli, randomize, karşılaştırmalı çalışmalar gerekmektedir. (*TOD Dergisi 2010; 40: 145-50*)

**Anahtar Kelimeler:** Bevacizumab, diyabetik makula ödemi, diffüz, intravitreal

### Summary

**Purpose:** To evaluate the early results of effectiveness and safety of intravitreal bevacizumab injection for diffuse diabetic macular edema.

**Material and Method:** In this randomized prospective study, 20 eyes of 14 patients who had intravitreal injection of 1.25 mg/0.05 ml bevacizumab for diffuse diabetic macular edema were evaluated. Eyes with diffuse diabetic macular edema with foveal thickness greater than 350 µm as revealed by optical coherence tomography were included in the study. Changes in visual acuity and foveal thickness as well as complications were evaluated. Repeated measures analysis of variance was used to compare mean values.

**Results:** The mean follow-up period was 3±0.6 months. The mean best-corrected visual acuities at baseline, 1 week and 1 month after injection were 0.28±0.04, 0.37±0.05, and 0.44±0.05, respectively. Visual acuities increased significantly from baseline at one week and one month after injection (p<0.0001). At 1 week, 14 (70%) and at 1 month, 15 (75%) eyes had improvement in visual acuity. The mean central foveal thickness at baseline, 1 week and 1 month after injection was 422.15±18.87 µm, 344.65±21.7 µm, and 316.3±31.1 µm, respectively. Central foveal thickness decreased significantly from baseline at one week and one month after injection (p<0.0001). The most common complication was subconjunctival haemorrhage in 8 (40%) eyes.

**Discussion:** Intravitreal injection of bevacizumab for diffuse diabetic edema was found to be safe and effective in early period. Evaluation with randomized controlled clinical trial with longer follow-up is needed. (*TOD Journal 2010; 40: 145-50*)

**Key Words:** Bevacizumab, diabetic macular edema, diffuse, intravitreal

## Giriş

Diyabetik retinopati (DRP) gelişmiş ülkelerde en sık körlük sebebidir. Diyabetik retinopatili hastalarda ise görme keskinliği azalmasının temel nedenlerinden biri diyabetik makula ödemi (DMÖ) (1). Diyabetik makula ödemi, retinanın iç nükleer tabakasında hücre dışı sıvı ve lipid birikmesi nedeniyle oluşur (2). Diyabetik makula ödemiye bağlı vizyon azalması için kabul görmüş tedavi seçenekleri sıkı kan şekeri regülasyonu ile hipertansiyonun kontrolü ve lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisidir (3-5). Fokal makula ödemi bu tedaviye diffüz makula ödemi bulunan olgulara göre daha iyi yanıt vermektedir.

Diyabetik makula ödemi gelişmesinde rolü olduğu anlaşılan biyokimyasal araçların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF); endotel, pigment epiteli, müller ve glial hücreler tarafından salgılamakta ve protein kinaz C, izoformunun uyarılmasıyla damar geçirgenliğini arttırmaktadır (6,7).

Amerikan İlaç Komitesi (FDA) tarafından metastatik kolorektal kanser olgularında kullanım onayı verilen ilk antianjiyojenik ajan olan bevacizumab VEGF'ye karşı geliştirilmiş rekombinan humanize monoklonal antikordur (8-10). Yaşa bağlı makula dejeneresansına bağlı subfoveal koroidal neovasküler membran, proliferatif diyabetik retinopati, DMÖ ve psödofakik kistoid makula ödemi olgularında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (11-16).

Bu çalışmada amaç diyabete bağlı diffüz makula ödemi olan gözlerde intravitreal bevacizumab uygulanmasının etkinliğinin ve güvenilirliğinin erken dönemde değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Bu randomize prospektif çalışmada, Haziran 2009-Eylül 2009 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği retina biriminde diffüz diyabetik makula ödemi nedeniyle intravitreal bevacizumab (Altuzan, Genentech, San Francisco-USA) enjeksiyonu yapılan 14 hastanın 20 gözü incelendi. Oftalmoskopik muayenede Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) sınıflamasına göre klinik olarak anlamlı makula ödemi tanımına uyan ve RTVue-100 Fourier-Domain optik koherens tomografi (OKT) cihazının (Optovue Inc., Fremont, CA) MM6 protokolünde fovea kalınlığının 350 mikrondan fazla olduğu diffüz DMÖ olguları çalışmaya dahil edildi. Fokal DMÖ'sü bulunan olgular çalışmaya alınmadı. Bu olgular DMÖ nedeniyle grid LFK tedavisi uygulanmış ve 6 ay geçmesine rağmen makula ödemi devam eden, DMÖ nedeniyle intravitreal steroid uygulanmış ve 6 ay geçmesine rağmen makula ödemi devam eden veya hiç tedavi almamış DMÖ olgularındı. Fundus floresein anjiyografide (FFA) makula iskemisi tespit edilen

olgular çalışmaya dahil edilmedi. Katarakt, korneal opasite gibi DRP dışında görme keskinliğini etkileyebilecek patolojisi olanlar; oküler enflamasyon hikayesi olan olgular ve vitreomaküler traksiyon, retinal ven tıkanıklığı, epiretinal membran, yaşa bağlı makula dejeneresansı gibi maküler ödeme neden olabilecek patolojisi olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca vitreoretinal cerrahi hikayesi olan, son 6 ay içinde katarakt cerrahisi geçirmiş olan ve neodimium-doped yttrium aluminium garnet (Nd: YAG) lazer kapsülötomisi yapılmış olgular çalışma kapsamı dışı bırakıldı. Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan glokom hastaları, kontrolsüz diyabet olguları, kontrolsüz hipertansiyon olguları ile geçirilmiş kalp krizi, serebrovasküler atak veya felç gibi sistemik emboli açısından riskli olgular çalışmaya alınmadı. Tüm hastalara hastalıklarının durumu ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formları imzalatıldı. Enjeksiyon öncesinde tüm hastaların görme keskinliği, biyomikroskopik, göz içi basıncı ölçümü ve biyomikroskopik fundus muayenesini içeren tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı.

Tüm hastaların OKT ile fovea kalınlıkları ölçüldü ve FFA incelemeleri yapıldı. Tüm gözlerle bir kez intravitreal 1,25 mg/0,05 ml bevacizumab (Altuzan, Genentech, San Francisco-USA) enjeksiyonu yapıldı. İntravitreal enjeksiyonlar ameliyathanede aynı hekim tarafından steril koşullar altında uygulandı. Enjeksiyondan sonra tobramis %0,3 pomatla göz bir gün süre ile kapatıldı ve bir hafta boyunca topikal tobramis %0,3 damla kullanımı önerildi. Kontroller postoperatif birinci gün, birinci hafta ve birinci ayda yapıldı.

Postoperatif birinci gün kontrolünde göz içi basıncı ölçümü, enfeksiyon kontrolü ve fundus muayenesi yapıldı. Postoperatif birinci hafta ve birinci ay kontrollerinde Snellen eşeliyle görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi, 78 D lens kullanılarak biyomikroskopik fundus muayenesi ve OKT ile foveal kalınlık ölçümü yapıldı. Tüm gözlerin postoperatif birinci aylarında FFA' ları çekildi. Elde edilen tüm bulgular kaydedildi.

Çalışmada araştırılan göstergeler görme keskinliği, OKT ile ölçülen fovea kalınlığındaki değişiklikler ve komplikasyonlar idi. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında tekrarlayan değerler içim tek yönü varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Sonuçlar  $p < 0,01$  düzeyinde değerlendirildi.

## Sonuçlar

Ortalama yaşı 53,55 olan (38-75 yaş) 5'i erkek (%35,71) 9'u kadın (%64,28) 14 hastanın 20 gözü çalışmaya dahil edildi. Yirmi gözün 12'si sağ göz (%60) 8'i

sol gözdü (%40). Ortalama takip süresi  $3,0 \pm 0,6$  ay'dı. Tedavi öncesi, tedavi sonrası birinci hafta ve birinci ayda yapılan en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümleri sırasıyla ortalama  $0,28 \pm 0,04$ ;  $0,37 \pm 0,05$ ;  $0,44 \pm 0,05$  olarak bulundu (Grafik 1). Birinci hafta sonunda 14 (%70) gözde görme keskinliğinde tedavi öncesine göre artış tespit edilirken 5 (%25) gözün görme keskinliği tedavi öncesine aynı kaldı. Bir (%5) gözde ise birinci hafta kontrolünde tedavi öncesine göre görme keskinliği azaldı. Birinci ay sonunda ise 15 (%75) gözün görme keskinlikleri tedavi öncesine göre artarken 4 (%20) gözde görme keskinlikleri tedavi öncesine aynı kaldı. Bir (%5) gözün ise tedavi öncesine göre görme keskinliği azaldı (Tablo 1). Tedavi öncesine göre birinci hafta ve birinci ay görme keskinliklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,0001$ ). Ayrıca tedavi sonrası birinci ay ortalama görme keskinliği tedavi sonrası birinci hafta ortalama görme keskinliğinden anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,0001$ ).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası birinci hafta, ikinci hafta ve birinci aydaki fovea kalınlıkları ölçümleri sırasıyla ortalama  $422,15 \pm 18,87$   $\mu\text{m}$ ;  $344,65 \pm 21,7$   $\mu\text{m}$ ;  $341,5 \pm 28,5$   $\mu\text{m}$ ;  $316,3 \pm 31,1$   $\mu\text{m}$  olarak bulundu (Grafik 2). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası birinci hafta, ikinci hafta ve birinci ay fovea kalınlıklarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,0001$ ). Diğer yandan tedaviden bir ay sonraki fovea kalınlık değerleri de tedaviden bir hafta sonraki fovea kalınlık değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştı ( $p < 0,0001$ ). Şekil 1a, 1b ve 1c'de bir gözde bevacizumab enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ve makula kalınlığındaki değişiklikler görülmektedir. Şekil 2a ve 2b'de bir gözde bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyondan bir ay sonrası FFA görüntüleri izlenmektedir.

Birinci ay sonunda makula ödemi gerilemeyen (350  $\mu\text{m}$  ve üzeri) 5 (%25) göze ek tedavi uygulandı. Bu gözlerden 3'üne (%15) 1 kez İVTA enjeksiyonu, 2'sine (%10) ise ek grid LFK uygulandı. Ek tedavi sonunda 3 gözün fovea kalınlığında azalma gözlenirken (280  $\mu\text{m}$  ve altı) 2 gözün fovea kalınlıkları 350  $\mu\text{m}$  üzerinde kaldı.

Takip süresi boyunca gözlerden hiçbirinde göz içi basıncında artış, ön kamarada veya vitreusda reaksiyon, katarakt progresyonu, retina dekolmanı, endoftalmi, santral retinal arter tıkanıklığı ve vitre içi hemoraji gibi oküler yan etkiler ya da herhangi bir sistemik yan etki gözlenmedi. Postoperatif muayenede gözlemediğimiz en sık komplikasyon 8 (%40) göz ile subkonjonktival hemoraji idi.

**Tablo 1.** Görme keskinliği değişimi

| Görme Keskinliği Değişimi | Artış        | Aynı        | Gerileme   |
|---------------------------|--------------|-------------|------------|
| 1.Hafta                   | 14 göz (%70) | 5 göz (%25) | 1 göz (%5) |
| 1.Ay                      | 15 göz (%75) | 4 göz (%20) | 1 göz (%5) |

## Tartışma

Diyabetik makula ödemi, DRP sürecinde görme düşüklüğünün en önemli nedenlerindedir. Artan vasküler geçirgenlik nedeniyle intraretinal ve subretinal diffüz sıvı birikimi ile karakterize kistoid değişiklikler ortaya çıkmakta ve bunun sonucunda DMÖ oluşmaktadır (2). Sızıntılar mikroanevrizmalardan kaynaklandığında sınırlı bölgeleri, kan-retina bariyerindeki yaygın bozulmadan kaynaklandığında ise daha geniş alanları etkileyerek diffüz makula ödemi meydana getirmektedir (2,17).

Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group çalışma sonuçlarına göre makula diffüz olarak etkilenmedikçe retinadaki fokal vasküler sızıntılar için fokal lazer fotokoagülasyon önerilmektedir (18). Fakat diffüz makula ödemi bulunan gözler bu tedaviye çoğu kez dirençlidir. Lee ve Oik, diffüz DMÖ olan hastalarda grid lazer ile uygulanan yaklaşık %68 ile %94'ünde ödemde gerileme gözlemişlerdir. Hastaların %61'inde görme keskinliğinde azalma olmaz iken %24,6'sında tedaviye rağmen üç sıra görme kaybı görülmüştür (19). Yapılan başka bir çalışmada grid lazer fotokoagülasyonunun etkinliğinin sınırlı olduğu görülmüş ve lazer skarının progresif olarak büyümesi sonucu makulanın olumsuz etkilenebileceği gösterilmiştir (2). Bu sonuçlar DMÖ tedavisinde yeni arayışlara yol açmıştır. Bu amaçla kortikosteroidlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibisyonu, anti-inflamatuar etki, kan-retina bariyeri yıkımını ve artmış permeabiliteyi azaltmak başlıca etki mekanizmalarıdır (1). Karaçorlu ve arkadaşları daha önce lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmamış diffüz DMÖ'lü gözlerle 4 mg/0,1 ml intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjekte etmişler, 3. ayda %66 ve 6. ayda %83,2 oranında görme keskinliğinde artış saptamışlar, çalışma kapsamında hiçbir gözde görme keskinliğinde azalma olmadığını bildirmişlerdir. Merkezi makula kalınlığının ise tedavi öncesine göre 1. ayda %40,8, 3. ayda %66,6, 6. ayda ise %58,3 oranında azaldığını bildirmişlerdir (20). Yapılan çeşitli çalışmalarda İVTA tedavisi ile sağlanan görme keskinliği iyileşmesi ve makula ödemindeki regresyonun kalıcı olmadığı, 4-5 ay sonra yani vitreus içi triamsinolon partiküllerinin kaybolmasıyla tekrar eski haline gerilediği vurgulanmaktadır (21). Çoğu araştırmacı İVTA tedavisinin, üç ile altı ay sonra tekrar gerektiğini ifade etmektedir (22). Ancak kortikosteroidlere bağlı olduğu düşünülen başlıca komplikasyonlar olan göz içi basıncında yükselme ve katarakt gelişimi tekrar uygulamaları kısıtlamaktadır.

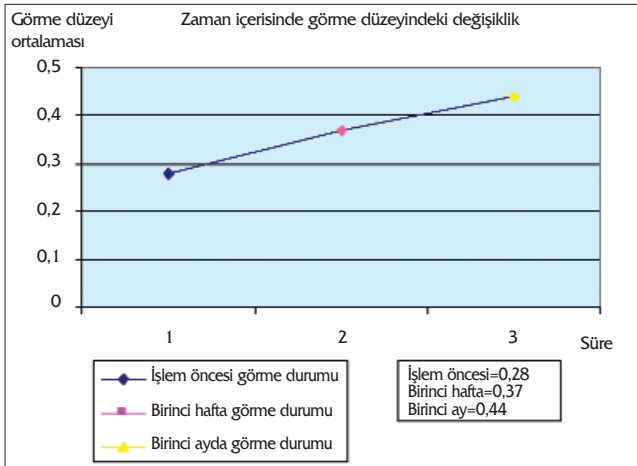
Retina hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artmasına ve neovaskülarizasyonun gelişimine neden olan en önemli faktör VEGF'tir. VEGF'nin aynı zamanda makrofajlar ve monositler için kemoatraktan olduğu bilinmektedir. Bu hücreler proenflamatuar moleküller oluşturarak vasküler geçirgenliğin artmasında ilave bir rol oynamaktadırlar (23). Bevacizumab FDA tarafından metastatik kolorektal kanserli olgu-



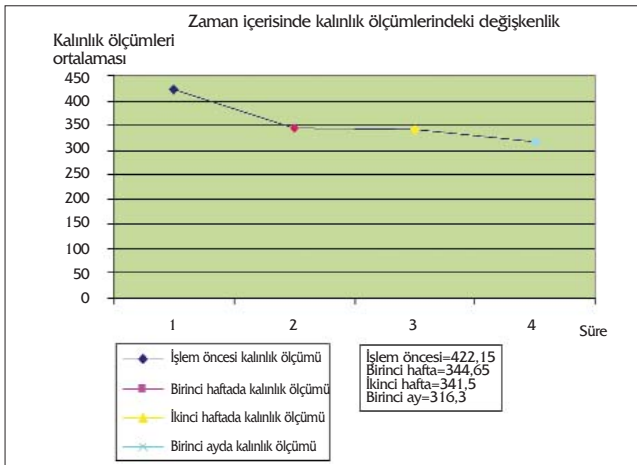
larda kullanıma onay verilen ilk anti-anjiojenik ajandır (8-10). Anti-VEGF'lerin DMÖ'lü gözlerde görme keskinliğini iyileştirdiği yönünde çalışmalar mevcuttur (24).

Bevacizumab'ın intravitreal enjeksiyonu ile kistik retinal değişikliğin ve sızıntının azaldığı ve neovaskülarizasyonun gerilediği gösterilmiştir. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile PDR, DMÖ, retinal ven tıkanıklığı ve psö-dofakik KMÖ tedavisinde erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (14-16).

Arevalo ve arkadaşları DMÖ'sü olan 82 gözü kapsayan çalışmalarında, 1,25-2,5 mg intravitreal bevacizumab uygulamışlardır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği enjeksiyon öncesi ortalama logMAR=-0.83 iken takip süresi sonunda ortalama logMAR=-0.59 düzeyine çıkmış, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (25). Kook ve arkadaşları DMÖ'sü olan 126 hastada yaptıkları bir çalışmada 6-12 aylık takipleri sonucunda intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun kronik iskemik DMÖ'sü olan gözlerde bile retinal kalınlığı geriletmediğini bildirmişlerdir (26).

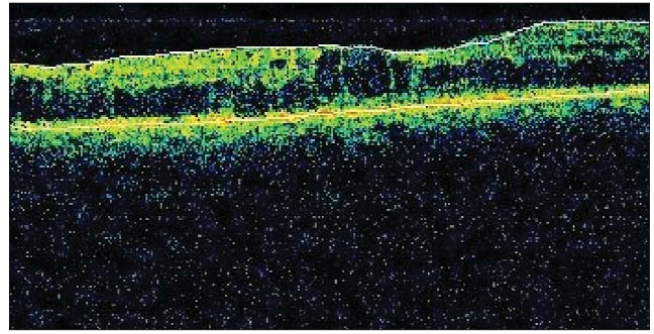


**Grafik 1.** Ortalama görme keskinliğindeki zaman içerisindeki değişim izlenmektedir

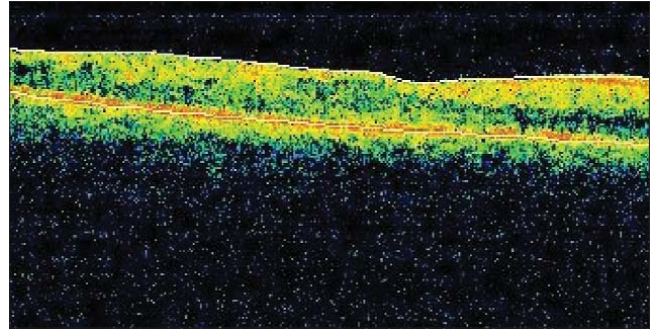


**Grafik 2.** Merkezi fovea kalınlığındaki zaman içerisindeki değişim izlenmektedir

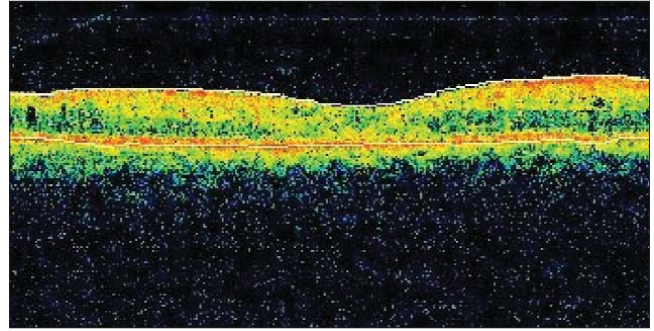
Bizim çalışmamızda lazer tedavisine rağmen makula ödemi devam eden ya da IVTA enjeksiyonu yapıp başarılı sonuçlar alınamayan ya da hiç tedavi almamış 14 olgunun 20 gözüne intravitreal 1,25 mg bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Birinci hafta kontrolünde 14 gözün (%70) görme keskinliğinde tedavi öncesine göre artış tespit edilirken 5 gözün (%25) görme keskinliği tedavi öncesine aynı kaldı. Bir gözde (%5) ise 1. hafta kontrolünde tedavi öncesine göre görme keskinliği azaldı. Birinci ay sonunda ise 15 gözün (%75) görme keskinlikleri tedavi öncesine göre artarken 4 gözün (%20) görme keskinlikleri tedavi öncesine aynı kaldı. Bir gözün (%5) ise tedavi öncesine göre görme keskinliği azaldı. Tedavi



**Şekil 1a.** Enjeksiyon öncesi OKT görünümü  
Merkezi makula kalınlığı 378 µm  
Görme keskinliği: 0,2



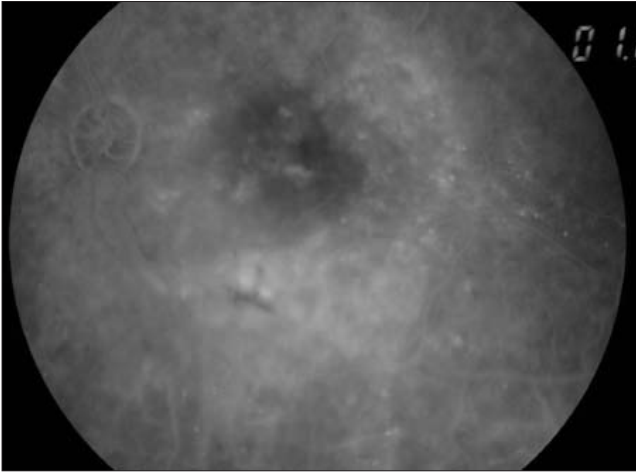
**Şekil 1b.** Enjeksiyon sonrası 1.hafta OKT görünümü  
Merkezi makula kalınlığı 298 µm  
Görme keskinliği: 0,3



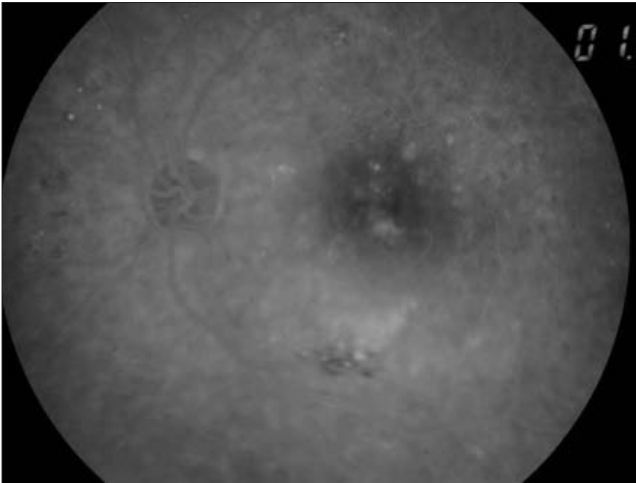
**Şekil 1c.** Enjeksiyon sonrası 1.ay OKT görünümü  
Merkezi makula kalınlığı 242 µm  
Görme keskinliği: 0,5

öncesine göre birinci hafta ve birinci ay görme keskinliklerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi öncesi, tedavi sonrası birinci hafta ve birinci ayda yapılan OKT ölçümlerinde merkezi makula kalınlıkları sırasıyla ortalama  $422,15 \pm 18,87 \mu\text{m}$ ;  $344,65 \pm 21,7 \mu\text{m}$  ve  $316,3 \pm 31,1 \mu\text{m}$  olarak bulundu. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası birinci hafta ve birinci ay merkezi makula kalınlıklarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer yandan tedaviden bir ay sonraki merkezi makula kalınlık değerleri de tedaviden bir hafta sonraki merkezi makula kalınlık değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştı. Bu sonuçlar diğer çalışmaların sonuçları ile benzerdi.

Elde ettiğimiz sonuçlar çalışmamıza dahil edilen ve daha önce lazer tedavisi uygulanan veya IVTA enjeksiyonu yapılan gözlerle hiç tedavi almamış gözler arasında farklılık göstermemekteydi. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu hem primer tedavi olarak uygulanan gözlerde hem de tedaviye rağmen gerilemeyen DMÖ bulunan gözlerde etkin bulundu.



**Şekil 2a.** Enjeksiyon öncesi FFA görüntüsünde macula çevresinde mikroanevrizmalar ve floresein kaçağı izlenmekte



**Şekil 2b.** Enjeksiyon sonrası 1. ayda makula bölgesinde floresein kaçağının enjeksiyon öncesine göre azaldığı izlenmektedir

İntravitreal bevacizumabın etkinliğinin ne kadar devam ettiği ve ne sıklıkta enjeksiyon yapılması gerektiği konusunda henüz az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Beer ve ark. intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan 2 koroid neovasküler membranlı olgunun vitreus sıvı örneğinde bevacizumab ve VEGF düzeyinin analizini yapmışlardır. Çalışmada intravitreal bevacizumab yarılanma ömrünün yaklaşık 3 gün olduğu ve tek dozun en az 4 hafta etkinliğinin sürdüğü bildirilmiştir (27). Biz de çalışmamızda fovea kalınlığındaki değişiklikleri değerlendirdiğimizde enjeksiyonun etkisinin bir ay boyunca artarak devam ettiğini gözlemledik. Ayrıca tedavinin ne sıklıkta tekrarlanması gerektiğiyle ilgili de henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Tekrar uygulama gerektiren bu tedavide ek uygulamalarla komplikasyon olasılığı artabilir. Bu nedenle hasta seçimine özen gösterilmesi, tedavi biçiminin en uygun şartlarda uygulanması, hastalara tedavi öncesi yeterli bilgi verilmesi ve tedavi sonrası takiplerin özenli yapılması gerekmektedir.

İntravitreal bevacizumab'ın oküler yan etkileri konusunda yeterli çalışma yoktur. Üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, maküler iskemiyin artması sözü edilen yan etkilerden birkaçıdır. Lens hasarı, hipotoni, retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler problemler enjeksiyon işlemi ile ilgilidir. Biz çalışmamızda takip süresi boyunca hiçbir gözde, göz içi basıncında artış, ön kamarada veya vitreusda reaksiyon, katarakt progresyonu, retina dekolmanı, endoftalmi, vitre içi hemoraji gibi oküler yan etkiler ya da herhangi bir sistemik yan etki gözlemedik. Postoperatif muayenede gözlemediğimiz en sık komplikasyon subkonjonktival hemoraji (%40) idi. Gözlerin tamamında bir hafta içinde rezorbe oldu.

Çalışmamızın eksik yönleri ise hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması idi. Bevacizumab'ın ruhsatsız ilaç olması ve kontrol grubunun olmaması çalışmayı sınırlandıran diğer faktörlerdi.

Sonuç olarak DMÖ tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile erken dönemde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak DMÖ'de bevacizumab'ın etkinliğini ve güvenilirliğini tam olarak değerlendirebilmek için fazla olgu sayısı içeren uzun süreli, çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı çalışmalar gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Yıldırım Y, Ayata A, Ünal M, Sönmez M, Karadayı K, Gülecek O. Klasik tedaviye dirençli diffüz diyabetik makula ödeminde intravitreal triamsinolon asetonid etkinliği. Ret-Vit. 2005;13:261-6. [Abstract] / [PDF]
2. Bresnick GH. Diabetic Maculopathy: A critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology. 1983;90:1301-17. [Abstract]
3. Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes. N Engl J Med. 1993;329:977-86.

4. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet*. 1998;352:837-53. [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
5. The Eye: Fundamentals and Principles of Ophthalmology, section II, USA, American Academy of Ophthalmology; LEO. 2000;68-88.
6. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective b-isoform-selective inhibitor. *Diabetes*. 1997;46:1473-80. [[Abstract](#)]
7. Tolentino MJ, Millet JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K, et al. Intravenous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*. 1996;103:1820-28. [[Abstract](#)]
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-42. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
9. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:43-7. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
10. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:391-400. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
11. 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;36:331-5. [[Abstract](#)]
12. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:363-72. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
13. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:383-90. [[Abstract](#)]
14. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26:275-8. [[Abstract](#)]
15. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26:999-1005. [[Abstract](#)]
16. Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina*. 2006;26:356-7. [[Abstract](#)]
17. Bresnick GH. Diabetic Macular Edema: a review. *Ophthalmology*. 1986;93:989-97. [[Abstract](#)]
18. 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;94:761-4. [[Abstract](#)]
19. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology*. 1991;98:1594-602. [[Abstract](#)]
20. Karaçorlu M, Özdemir H, Karaçorlu S, Alacali N, Mudun B, Burumcek E. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular edema. *Eye*. 2005;19:382-6. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
21. Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:57-61. [[Abstract](#)]
22. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:24-7. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
23. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldbaum M, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*. 2006;113:23-8. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
24. Lam DS, Lai TY, Lee VY, Chan CK, Liu DT, Mohamed S, 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;29:292-9. [[Abstract](#)]
25. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 month follow-up. *Ophthalmology*. 2007;114:743-50. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
26. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008;28:1053-60. [[Abstract](#)]
27. Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khan S. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina*. 2006;26:871-6. [[Abstract](#)]