



Diyabetik Olgularda İntravitreal Bevacizumabın Vitreus Hemorajisinde Etkinliği

The Efficacy of Intravitreal Bevacizumab in Vitreous Hemorrhage of Diabetic Subjects

Cengiz Alagöz, Yusuf Yıldırım, Murat Kocamaz, Ökkeş Baz, Uğur Çiçek, Burcu Çelik, Halil İbrahim Demirkale, Ahmet Taylan Yazıcı, Muhittin Taşkapılı
Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Proliferatif diyabetik retinopatiye (PDR) bağlı gelişen vitreus hemorajisinin (VH) çekilmesinde intravitreal bevacizumabın (İVB) etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: PDR nedeni ile VH gelişen 70 hastanın (43 erkek, ortalama yaş $55,6 \pm 12,2$ yıl) 70 gözü geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, başlangıç ve sonuç bulguları ile yapılan girişimler kaydedildi. İVB enjeksiyonu yapılarak takip edilen olgular (grup 1, n=29) ile İVB yapılmadan takip edilen olgular (grup 2, n=41) VH temizlenme zamanı ve cerrahiye gitme oranı açısından kıyaslandı.

Bulgular: Ortalama takip süresi grup 1'de $14,5 \pm 6,1$ ay ve grup 2'de $18,4 \pm 9,6$ ay idi ($p=0,185$). Ortalama görme keskinliği başlangıçta ve son muayenede iki grup arasında benzer bulundu (tümü için $p>0,05$). Grup 1'de %86 olguya, grup 2'de ise %58 olguya ilk 1 ay içerisinde panretinal fotokoagülasyon uygulanabildi ($p=0,016$). VH temizlenme zamanı iki grupta farklı değildi (grup 1'de $2,3 \pm 2,1$ ay ve grup 2'de $3,4 \pm 2,6$ ay, $p=0,146$). Cerrahi gerektiren olgu sayısı grup 1'de 7 (%24,1) iken grup 2'de 20 (%48,8) idi ($p=0,048$).

Sonuç: PDR'ye bağlı VH gelişen olgularda İVB sonuç görme keskinliğini etkilemese de cerrahiye olan gereksinimin az olması ve erken dönemde panretinal fotokoagülasyon yapılabilen olgu sayısının daha fazla olması açısından etkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Proliferatif diyabetik retinopati, vitreus hemorajisi, intravitreal bevacizumab

Summary

Objectives: To evaluate the efficacy of intravitreal bevacizumab (IVB) in the resolution of vitreous hemorrhage (VH) secondary to proliferative diabetic retinopathy (PDR).

Materials and Methods: Seventy eyes of 70 patients (43 male, mean age 55.6 ± 12.2 years) diagnosed with VH secondary to PDR were evaluated retrospectively. Demographic characteristics of the patients, baseline and final clinical results, and the interventions the patients were subject to were recorded. The patients who received IVB injections (group 1, n=29) were compared to those who did not receive injections (group 2, n=41) in terms of VH clearance time and surgery rates.

Results: The mean follow-up time was 14.5 ± 6.1 months in group 1 and 18.4 ± 9.6 months in group 2 ($p=0.185$). The mean visual acuity was similar between the groups at baseline and at the last visit (for all $p>0.05$). Panretinal photocoagulation could be applied in 86% of subjects in group 1 and in 58% in group 2 within the first month ($p=0.016$). VH clearance time was not different between the groups (2.3 ± 2.1 months in group 1 and 3.4 ± 2.6 months in group 2, $p=0.146$). The number of subjects requiring surgery was 7 (24%) in group 1 and 20 (48.8%) in group 2 ($p=0.048$).

Conclusion: IVB was found effective in cases with VH secondary to PDR in terms of reducing the need for surgery and increasing the rate of subjects to whom panretinal photocoagulation could be applied in the early period, although there was no impact on final visual acuity.

Keywords: Proliferative diabetic retinopathy, vitreous hemorrhage, intravitreal bevacizumab

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cengiz Alagöz, Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 505 489 86 51 E-posta: alagozcengiz@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 30.06.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.09.2015

©Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu makale "Creative Commons Atıf-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC 4.0)" ile lisanslanmıştır.

Giriş

Diyabetik retinopati (DR) gelişmiş ülkelerde çalışma çağındaki yetişkinlerde en önemli görme kaybı nedenleri arasındadır.¹ DR'li hastalarda; makuler ödem, vitreus hemorajisi (VH) ve traksiyonel retina dekolmanı (TRD) en yaygın görülen görme kaybı nedenleridir. DR'de retinal iskemiye sekonder salınan insülin benzeri büyüme faktörü-1, eritropoietin, fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) gibi anjiyojenik mediyatörler retinada neovasküler yapıların oluşumunu sağlar.^{2,3,4} Neovasküler yapılar bağlı gelişen VH, proliferatif DR'nin (PDR) altın standart tedavisi olan panretinal fotokoagülasyonun (PRF) yapılmasını engelleyen önemli bir klinik durumdur. Zamanında tedavi edilemeyen PDR hastaların %50'sinde 5 yıl içerisinde ciddi görme kaybı gelişir.⁵

Bevacizumab VEBF'nin tüm izoformlarını inhibe eden humanize monoklonal rekombinant anti-VEBF antikorudur. İleri PDR'li hastalarda VEBF'nin vitreusta normalden 3 kat daha fazla olduğu ve neovaskülarizasyonda anahtar role sahip olduğu bildirilmiştir.^{2,6} Göze enjekte edilen anti-VEBF ilaç hızlıca retina ve iris neovaskülarizasyonunda gerilemeye neden olmaktadır.^{7,8,9,10} Günümüzde bevacizumab DR'li hastalarda en sık olarak makuler ödem tedavisinde kullanılsa da, pars plana vitrektomi (PPV) öncesi ve neovasküler glokomda neovaskülarizasyonu geriletme amacıyla da yaygın olarak uygulanmaktadır.^{11,12} Ek olarak anti-VEBF tedavi, hemorajinin rezolüsyonu hızlandırıp PRF'ye imkan sağladığı düşüncesiyle VH olgularında da tercih edilebilmektedir.

Çalışmamızda, PDR'ye bağlı gelişen VH olgularında intravitreal bevacizumab (İVB) tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz retina kliniğinde, Ocak 2011 ile Haziran 2012 tarihleri arasında PDR nedeniyle VH tanısı alan ve ultrasonografi ile TRD saptanmayan tüm ardışık olgular retrospektif olarak hasta dosyalarından değerlendirildi. Çalışmada, Helsinki deklarasyon prensiplerine uygunluk ilkesine bağlı kalınarak hastalara cerrahi işlemler hakkında ve sonraki dönemle ilgili bilgiler verildi ve tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

Vitrektomize gözler, eş zamanlı bilateral VH olguları, tek göz olgular, ileri glokom, rubeozis iridis ya da TRD'nin eşlik ettiği olgular çalışma dışında bırakıldı. Sonuç görme keskinliğini (GK) etkileyebileceğinden ve fundus görüntülemesini engelleyeceğinden kornea ve ön segment patolojisi olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca, kontrolsüz sistemik hipertansiyonu, geçirilmiş tromboemboli hikayesi, bilinen koagülasyon bozukluğu olan olgular ile aktif oküler enfeksiyonu olan olgulara İVB uygulanmadı. Takibi en az 6 ay olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Hasta dosyalarından hastalara ait demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, oküler ve sistemik hastalıklar) ile başlangıç düzeltilmiş GK ve lensin durumu ile ilgili bilgiler kaydedildi. Ayrıca, takiplerdeki GK seviyesi, göz içi basınç (GİB) ölçümleri,

PRF yapılabilirliği, VH durumu, tedavi için uygulanan cerrahi işlemler (enjeksiyon ve PPV), gelişen sistemik ve lokal komplikasyonlar ile takip süreleri not edildi. GK, Snellen eşeliyle alındı, istatistiksel analiz için logMAR eşeline dönüştürüldü. Tüm GİB ölçümlerinde Goldmann applanasyon tonometresi kullanıldı. Göz dibi muayenesi +90 diyopterlik lensle yapıldı.

VH temizlenme zamanı, arka kutupta ana damarların ve optik diskin net seçilebildiği, periferde ise retinanın en az 3 kadranda PRF'ye izin verecek kadar aydınlanması olarak tanımlandı. Tekrar kanamalar ise hemorajinin tamamen temizlenip fundus aydınlandıktan sonra gelişen kanamalar olarak tanımlandı.

Retina kliniği pratiğimizde, başlangıçta İVB yapılan VH olgularına erken dönem takiplerde VH açılmayıp PRF yapılmadıysa ya da tekrarlayan VH geliştirse tekrar İVB enjeksiyonu uygulanmaktadır. Bilateral VH olguları, tek göz olgular, rubeozis iridis ya da TRD'nin eşlik ettiği olgular dışındaki olgularda VH'nin kendi kendine açılması için 4-6 ay beklenmektedir. Bu sürenin sonunda hemorajisi açılmayan gözler cerrahi için endikasyon almaktadır. Aylık takiplerle izlenen VH olgularına fundus aydınlanır aydınlanmaz PRF uygulanmaktadır. PRF gerektikçe diğer vizitlerde tekrarlanmaktadır. Tüm vizitlerde, fundusu aydınlanmayan VH olguları TRD gelişimi açısından B-mod ultrasonografi ile izlenmektedir. Takipte TRD'si geliştiği gözlenen hastalara ise beklemeden cerrahi uygulanmaktadır.

Enjeksiyon Tekniği

İVB (1,25 mg/0,05 mL, Altuzan®, Roche) enjeksiyonları steril koşullarda ve topikal anestezi altında, üst temporal kadranda seçilerek limbusun 3,5 mm gerisinden vitreus içine uygulandı. Enjeksiyon sonrasında ışık hissi kontrol edilerek gerekli hastalarda parasentez yapıldı. Enjeksiyon sonrasında bir hafta süreyle topikal antibiyotik tedavisi (moksifloksasin damla, 4x1) uygulandı.

Cerrahi Teknik

İlk 4-6 ayda hemorajisi açılmayan gözler ya da tekrarlayan VH gelişen olgular vitrektomiye yönlendirildi. Hastalara lokal ya da genel anestezi altında 23-gauge PPV uygulandı. Alt temporal kadrandan infüzyon için trokarla giriş yapıldı. Üst temporal ve üst nazal kadrandan okütom ve ışık probu için trokarlar yerleştirildi. Korvitrektomi yapıp hemoraji ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra arka hyaloidi ayrılmamış olgularda vakum ile arka hyaloid kaldırıldı. Preoperatif hemostaz, infüzyon basıncını arttırarak ya da maküla dışındaki ekstramakuler neovaskülarizasyon odaklarına doğrudan lazer uygulanarak sağlandı. Vitreus periferi temizlendikten sonra eksik yerlere endolazer yapıldı. Operasyon sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmediyse tamponad kullanılmadı. Preoperatif hemoraji gelişen olgular ile iatrojenik yırtık gelişen olgularda tamponad olarak %20'lik sülfür hekza florid (SF₆) gazı kullanıldı. Trokarlar çıkartıldıktan sonra sızdırmazlık kontrol edildi ve sızdıran yerler sütüre edildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm bulgular ve parametrelerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma verildi. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde (%) verildi.

Sayısal değişkenler için bağımlı iki grubun kıyaslanmasında Wilcoxon testi, bağımsız iki grubun kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Fisher exact testi kullanıldı. P değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İVB enjeksiyonu yapılarak takip edilen olgular ile İVB yapılmadan takip edilen olgular; GK değişimi ve sonuç GK, hemorajinin temizlenme zamanı, erken dönemde PRF yapılabilme oranı ve cerrahiye gitme oranı açısından incelendi.

Bulgular

Demografik Özellikler

Dahil edilme kriterlerine uygun olan 70 hastanın (43 erkek, 27 kadın) 70 gözü çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan hastalar İVB uygulanan (grup 1, n=29) ve uygulanmayan gözler (grup 2, n=41) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Ortalama yaş grup 1'de 56,2±9,6 yıl ve grup 2'de 57,4±10,1 yıl idi (p=0,441). Olguların preoperatif özellikleri Tablo 1'de özetlenmektedir. Ortalama takip süresi grup 1'de 14,5±6,1 ay ve grup 2'de 18,4±9,6 ay idi (p=0,185).

Anatomik Sonuçlar

Çalışmada 29 göze (grup 1) ilk tanı anında İVB uygulandı. Bu olgulardan 13'üne (%44,8) ise ortalama 4,1±3,1 ay sonra tekrar İVB enjeksiyonu uygulandı.

Grup 1'de 29 olgudan hemorajisi kısmi ya da tam açılma gösteren 25 olguya (%86,2), grup 2'de ise 41 olgudan 24'üne (%58,5) ilk 1 ay içerisinde PRF uygulanabildi (p=0,016) (Tablo 2).

VH temizlenme zamanı grup 1'de 2,3±2,1 ay iken, grup 2'de 3,4±2,6 ay idi. Hemorajinin açılma zamanı grup 1'de daha kısa olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,146).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve preoperatif bulguları

	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=41)	p
Göz sayısı, n (%)			0,311
Sağ	17 (58,6)	19 (46,3)	
Sol	12 (41,4)	22 (53,7)	
Cinsiyet, n (%)			0,004
Erkek	12 (58,6)	31 (75,6)	
Kadın	17 (41,4)	10 (24,4)	
Yaş (yıl), ortalama ± standart sapma	56,2±9,6	57,4±10,1	0,441
HT, n (%)	6 (20,7)	8 (19,5)	1,000
Takip süresi (ay), ortalama ± standart sapma	14,5±6,1	18,4±9,6	0,185
Önceki PRF, n (%)			0,565
Tamamlanmış	2 (6,9)	1 (2,4)	
Tamamlanmamış	27 (93,1)	40 (97,6)	

Grup 1: İntravitreal bevacizumab uygulanan gözler, Grup 2: İntravitreal bevacizumab uygulanmayan gözler, HT: Sistemik hipertansiyon, PRF: Panretinal fotokoagülasyon

Grup 1 ve grup 2'den 4'er gözde kanama açıldıktan sonra takip süresi içerisinde tekrar kanama gelişti. Grup 1'de tekrarlayan kanama izlenen 3 olguya PPV uygulanırken 1 olguya tekrar İVB enjeksiyonu uygulandı. Grup 2'de ise 2 olguya tekrarlayan kanama nedeniyle PPV uygulandı ve diğer 2 olgu takibe alındı.

VH'nin sebat etmesi ya da temizlendikten sonra tekrarlaması nedeniyle PPV cerrahisi yapılan hasta sayısı grup 1'de 7 (%24,1) iken grup 2'de 20 (%48,8) idi (p=0,048) (Tablo 2). PPV'ye giden olgu sayısı anlamlı olarak grup 2'de daha fazlaydı.

Fonksiyonel Sonuçlar

Grup 1'de başlangıç GK (logMAR) 1,83±1,0 iken grup 2'de 2,15±0,9 idi (p=0,08). Hastaların son muayenelerinde GK grup 1'de 0,78±0,7 ve grup 2'de 0,69±0,5 idi (p=0,925). Başlangıç ve sonuç GK'leri arasındaki fark logMAR cinsinden grup 1'de 1,05±1,0 ve grup 2'de 1,45±0,9 idi (p=0,118) (Tablo 3).

Komplikasyonlar

Takip süresi içerisinde, grup 1 hastalarından 2 olguda (%6,9) epiretinal membran (ERM) ve 4 olguda (%13,7) katarakt gelişirken, grup 2 hastalarından 1 olguda (%2,4) ERM ve 3 olguda (%7,3) katarakt gelişimi izlendi (p=0,299). Hiçbir hastada iriste ya da açıda gelişen neovaskülarizasyon sebebiyle neovasküler glokom izlenmedi. Takip süresi içerisinde İVB enjeksiyonuna bağlı sistemik komplikasyon ile karşılaşılmadı.

Tartışma

PDR'nin patofizyolojisinin temelinde retinal iskemi yatmaktadır. Retinada hipoksi ve iskemiye sekonder hipoksiyle indüklenen faktör salınarak VEBF, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve eritropoietin gibi anjiyojenik faktörlerin ekspresyonu

Tablo 2. İntravitreal bevacizumab uygulanan ve intravitreal bevacizumab uygulanmayan gözlerde klinik bulgular

	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=41)	p
Temizlenme zamanı (ay), ortalama ± standart sapma	2,3±2,1	3,4±2,6	0,146
1. ayda PRF, n (%)	25 (86,2)	24 (58,5)	0,016
PPV, n (%)	7 (24,1)	20 (48,8)	0,048
Tekrar kanama, n (%)	4 (13,8)	4 (9,8)	0,709

Grup 1: İntravitreal bevacizumab uygulanan gözler, Grup 2: İntravitreal bevacizumab uygulanmayan gözler, PRF: Panretinal fotokoagülasyon, PPV: Pars plana vitrektomi

Tablo 3. Görme keskinliğinin gruplara göre değişimi

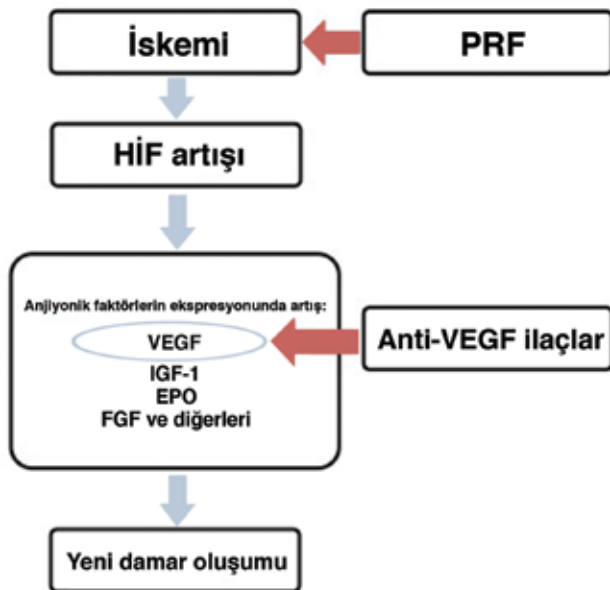
	Grup 1 (n=29)	Grup 2 (n=41)	p ¹
Başlangıç GK	1,83±1,0	2,15±0,9	0,08
Son GK	0,78±0,7	0,69±0,5	0,925
Fark GK	1,05±1,0	1,45±0,9	0,118
p ²	0,002	<0,001	

Grup 1: İntravitreal bevacizumab uygulanan gözler, Grup 2: İntravitreal bevacizumab uygulanmayan gözler, GK: Görme keskinliği (logMAR), Fark GK: Başlangıç ile son görme keskinliği arasındaki fark, p¹: Grup 1 ile grup 2'nin kıyaslanması (Mann-Whitney U testi), p²: Başlangıç görme keskinliği ile son görme keskinliğinin kıyaslanması (Wilcoxon testi)

artmakta^{2,3,4} ve böylece yeni damar oluşumunun eşlik ettiği fibrovasküler yapılar gelişmektedir (Şekil 1). Fibröz komponentin kontraksiyonu ile neovasküler yapıda kolayca kanama oluşabileceği gibi ilerleyici olgularda TRD'de gelişebilmektedir. PRF, günümüzde PDR'nin tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir.^{13,14} Fakat, VH gibi vitreus içinde opasite gelişen olgularda fotokoagülasyon tedavisi mümkün olmamaktadır. Bu durum neovasküler dokunun progresyonuna sebep olduğundan VH'nin sebat etmesi, tekrarlaması ya da TRD gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. Günümüzde hemorajinin temizlenmesi spontan olarak gerçekleşmeyen olgularda vitrektomi uygulanarak ortam açıklığı sağlandıktan sonra PRF tamamlanmaktadır.

Son yıllarda, intravitreal anti-VEBF ilaçlar DR'nin tedavisinde diyabetik maküla ödemi, preretinal kanamalar, aktif neovaskülarizasyon ve PDR'li olgularda cerrahi öncesi adjuvan tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{9,10,11,12,15,16,17} PDR'de anti-VEBF ilaçlar doğrudan VEBF üzerine etki ederek yeni damar oluşumunu engellemektedir, fakat bu ajanların retinal iskemiye azaltıcı yönde fonksiyonları bulunmamaktadır (Şekil 1). Anti-VEBF ilaçlar PDR'de kendi başına kullanıldığında etkinliklerinin kalıcı olmadığı ve uzun dönemde ancak PRF'ye ek olarak kullanıldığında etkili sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir.¹⁸

Çalışmamızda VH gelişen diyabetik olgularda İVB'nin hemorajinin temizlenme zamanı, cerrahi gereksinim ve sonuç GK'ye olan etkisini incelemeyi hedefledik. Çalışma sonuçlarımıza göre İVB'nin uygulanması temizlenme zamanını anlamlı derecede etkilemezken (grup 1'de 2, 3 ay ve grup 2'de 3, 4 ay, $p=0,146$), cerrahiye giden olgu sayısını azaltmıştır (grup 1'de %24 ve grup 2'de %49, $p=0,048$). Literatürde VH olgularında anti-VEBF ilaçların etkinliği açısından tartışmalı sonuçlar mevcuttur.^{19,20,21}



Şekil 1. Proliferatif diyabetik retinopati patofizyolojisi

HIF: Hipoksiyle indüklenen faktör; VEBF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, EPO: Eritropoietin, FGF: Fibroblast büyüme faktörü, PRF: Preretinal fotokoagülasyon

Huang ve ark.'nın¹⁹ çalışmasında VH olgularında uygulanan bevacizumabın hem temizlenme zamanını azalttığı hem de cerrahi gereksinim oranını azalttığı bildirilmiştir. DRCRnet (Diabetic retinopathy clinical research network) grubunun gerçekleştirdiği çalışmada ise PRF'ye imkan vermeyen diyabetik VH olgularından 125 göze intravitreal ranibizumab ve 136 göze intravitreal salin uygulanmıştır. Çalışmanın 16 haftalık erken dönem sonuçlarında, ranibizumab uygulanan gözlerde diğer gruba kıyasla GK'de artış, tekrar kanama oranlarında azalma ve PRF'nin anlamlı derecede daha çok olguda gerçekleştirildiği bildirilmiştir.²⁰ Fakat, yine aynı çalışmanın 1 yıllık sonuçlarını bildiren raporda, sonuç GK'nin ve cerrahiye gitme oranının iki grup arasında farklı bulunmadığı bildirilmiştir.²¹

Bilindiği üzere intravitreal anti-VEBF ilaçların göz içinde yarılanma ömrü 7-10 gündür^{22,23} ve klinik etkinliği ortalama 4 hafta gibi kısa bir süredir.^{23,24} Anti-VEBF ilaçlar yeni damar oluşumunu engelleyip oluşmuş damarların da regresyonunu sağladığından,^{9,10,25} teorik olarak VH olgularında aynı odaktan ya da farklı odaklardan gelişebilecek yeni kanamaları engelleyebilmektedir. Böylece ortam açıklığı sağlandığından anti-VEBF ilaçların uygulanması erken dönemde daha fazla olguda PRF yapılabilmesine olanak verebilir. Bizim olgu serimizde, 1. ayda PRF yapılabilen olgu sayısı İVB uygulanan grupta DRCRnet çalışmasına benzer olarak daha yüksek bulunmuştur. İlaç ömrünün kısa olması sebebiyle İVB'nin uzun dönemde gelişebilen tekrarlayan kanamalara etkisinin olmaması beklenir. Uzun dönemde nüks kanamaların engellenmesinde halen günümüzde PDR'nin altın standart tedavisi olan lazer fotokoagülasyonun tamamlanmış olması önemlidir.^{13,14} Çalışmamızda, takip süresi içerisinde gelişen tekrarlayan kanamaların oranı her iki grupta benzer bulunmuştur (grup 1'de %13,8 ve grup 2'de %9,8). Fakat, grup 2'de PRF daha fazla olguda vitrektomi cerrahisi ile ortam açıklığı sağlandıktan sonra tamamlanabilmiştir.

PDR'ye bağlı VH olgularında İVB'nin tekrar enjeksiyon aralığı tam olarak belirlenmiş değildir. Huang ve ark.¹⁹ kendi çalışmalarında ilk enjeksiyondan 4-6 hafta sonra hemorajide açılma belirtisi göstermeyen olgulara tekrar enjeksiyon uygulamışlardır. Bizim olgu serimiz retrospektif bir çalışma olduğundan tekrar enjeksiyon süremizin homojen dağılımı mümkün olmamakla birlikte erken dönemde hemorajide azalma göstermeyen ya da tekrar kanaması gelişen olgulara tekrarlayan enjeksiyonlarda İVB uygulanmıştır. PDR'ye bağlı VH tedavisinde tekrar enjeksiyonun etkinliği ve sıklığının belirlenmesi için prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Temel olarak, PDR olgularında VH'nin tamamen rezorbsiyonu sonrası GK'nin kanama öncesindeki seviyeye ulaşması beklenebilir. Huang ve ark.¹⁹ PDR'ye bağlı VH gelişen olgularda en az 12 aylık takip süresi sonunda İVB uygulanan ve uygulanmayan grupta GK artışını benzer bulmuşlardır. DRCRnet çalışmasında ise GK artışının erken dönemde ranibizumab uygulanan grupta daha fazla olduğu, fakat uzun dönemde iki grup arasında fark olmadığı bildirilmiştir.^{20,21} Olgu serimizde de aynı şekilde GK artışı ve sonuç GK her iki grupta benzer bulundu. Diğer çalışmalara benzer olarak bu çalışmada da sonuç GK'nin bevacizumab uygulanan grupta farklı olmadığı gösterildi. Diyabetik olgularda anti-VEBF tedavinin PRF ile kombine yapılması durumunda, PRF'ye bağlı

gelişebilecek GK düşüşünün anti-VEBF enjeksiyonu uygulanan olgularda daha az olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{26,27,28} Fakat hem bizim serimizde hem de önceki çalışmalarda,^{20,22} sonuç GK ve GK artışının 2 grup arasında farklı bulunmamasıyla VH'de anti-VEBF ilaçların görme fonksiyonu üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir.

Sonuç

PDR'ye bağlı yalnızca VH gelişen olgularda İVB sonuç GK'sini etkilemese de cerrahiye olan gereksinimin az olması ve PRF tamamlanması için erken dönemde ortam açıklığının sağlanması açısından etkili bulunmuştur.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma, Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Halil İbrahim Demirkale, Murat Kocamaz, Uğur Çiçek, Burcu Çelik, Konsept: Cengiz Alagöz, Ökkeş Baz, Yusuf Yıldırım, Muhittin Taşkapılı, Dizayn: Cengiz Alagöz, Ökkeş Baz, Ahmet Taylan Yazıcı, Veri Toplama veya İşleme: Murat Kocamaz, Uğur Çiçek, Burcu Çelik, Analiz veya Yorumlama: Cengiz Alagöz, Ökkeş Baz, Ahmet Taylan Yazıcı, Muhittin Taşkapılı, Halil İbrahim Demirkale, Literatür Arama: Cengiz Alagöz, Yusuf Yıldırım, Ökkeş Baz, Yazan: Cengiz Alagöz, Yusuf Yıldırım.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Kaynaklar

- Klein R. Retinopathy in a population-based study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1992;90:561-594.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331:1480-1487.
- Sivalingam A, Kenney J, Brown GC, Benson WE, Donoso L. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:869-872.
- Meyer-Schwickerath R, Pfeiffer A, Blum WF, Freyberger H, Klein M, Losche C, Rollmann R, Schatz H. Vitreous levels of the insulin-like growth factors I and II, and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in neovascular eye disease. Studies in nondiabetic and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1993;92:2620-2625.
- Chew EY. Major clinical trials of vitreoretinal diseases. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn HW, eds. *Vitreoretinal Disease: The Essentials.* New York, Theme Medical Publishers Inc; 1999:667-677.
- Malik RA, Li C, Aziz W, Olson JA, Vohra A, McHardy KC, Forrester JV, Boulton AJ, Wilson PB, Liu D, McLeod D, Kumar S. Elevated plasma CD105 and vitreous VEGF levels in diabetic retinopathy. *J Cell Mol Med.* 2005;9:692-697.
- Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, Wendel R, Patel A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2006;113:1695.
- Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina.* 2006;26:1006-1013.
- Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina.* 2006;26:352-354.
- Isaacs TW, Barry C. Rapid resolution of severe disc new vessels in proliferative diabetic retinopathy following a single intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Clin Exp Ophthalmol.* 2006;34:802-803.
- Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 2006;26:999-1005.
- Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, Negi A. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2009;23:108-111.
- Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98:766-785.
- Kapran Z, Acar N. Proliferatif Diyabetik Retinopati Tedavisi. *Ret-Vit.* 2008;16:85-90.
- Shih CW, Yang CM, Chen MS, Wang TJ. Intravitreal injection of bevacizumab and gas for diabetic premacular hemorrhage with active fibrovascular proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1547-1551.
- Alakuş ME, Taş M, ÖV, Işcan Y, Türkçü FM, Şimşek A, Ünlü MK. Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Bevacizumab Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Ret-Vit.* 2012;20:35-40.
- Yüksel K, Baz Ö, Çelik U, Herdem U, Alagöz C, Özgürhan EB, Yazıcı AT, Demirok A. Diyabetik traksiyonel retina dekolmanlı olgularda 23-gauge pars plana vitrektomi cerrahisi sonuçları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2015;6:27-32.
- Arevalo JF. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor in the management of complications of proliferative diabetic retinopathy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2013;2:20-24.
- Huang YH, Yeh PT, Chen MS, Yang CH, Yang CM. Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina.* 2009;29:1134-1140.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:283-293.
- Bhavsar AR, Torres K, Glassman AR, Jampol LM, Kinyoun JL. Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:889-890.
- Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:682-686.
- Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7:167-180.
- Miyake T, Sawada O, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ogasawara K, Ohji M. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effect on vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of bevacizumab in macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:1606-1608.
- Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, Maia M, Saravia MJ, Fernandez CF, Evans T. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye (Lond).* 2009;23:117-123.
- Filho JA, Messias A, Almeida FP, Ribeiro JA, Costa RA, Scott IU, Jorge R. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2011;89:e567-572.
- Cho WB, Oh SB, Moon JW, Kim HC. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2009;29:516-522.
- Mason JO, 3rd, Yunker JJ, Vail R, McGwin G, Jr. Intravitreal bevacizumab (Avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2008;28:1319-1324.