

# Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Anti-VEBF İlaçların Retinada Yaptığı Değişiklikler

## Evaluation the Effects of Anti-VEGF Agents on Retina in Age-Related Macular Degeneration

Meryem DONBALOĞLU<sup>1</sup>, M. Kemal GÜNDÜZ<sup>2</sup>, Hürkan KERİMOĞLU<sup>3</sup>, Günhal ŞATIRTAV<sup>4</sup>, Refik OLTULU<sup>4</sup>, Adnan KARAİBRAHİMOĞLU<sup>5</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal anti-VEBF ajanların retinada yaptığı değişikliklerin spektral optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olan 78 gözde, spektral OKT ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve maküla kalınlıkları intravitreal anti-VEBF enjeksiyonları öncesinde ve 6 enjeksiyon sonrasında kaydedilerek karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** Anti-VEBF enjeksiyonları sonrasında, RSLT kalınlığı 103.24±2.06 µ'dan 101.17±1.49 µ'na geriledi (p=0.362). Maküla kalınlığı 420.15±16.79 µ'dan 358.59±13.52 µ'a geriledi (p<0.001).

**Tartışma:** Anti-VEBF ajanlar yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda maküla kalınlığında anlamlı azalmaya neden olurken, RSLT kalınlığında anlamlı olmayan azalmaya neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-VEBF, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, maküla ödemi.

### SUMMARY

**Purpose:** Evaluation the effects of intravitreal anti-VEGF agents on retina using spectral optical coherence tomography (OCT) in age related macular degeneration.

**Materials and Methods:** Retinal nerve fiber layer (RNFL) and macular thickness measurements were made and compared before and after 6 intravitreal anti-VEGF injections in 78 eyes with exudative age-related macular degeneration (ARMD).

**Results:** After the anti-VEGF injections, RNFL thickness dropped to 101.17±1.49 µ from 103.24±2.06 µ (p=0.362). Macular thickness regressed to 358.59±13.52 µ from 420.15±16.79 µ (p<0.001).

**Conclusion:** While anti-VEGF agents cause a significant decrease in macular thickness, they cause no significant decrease in RNFL thickness.

**Key Words:** Anti-VEGF, age-related macular degeneration, macular edema.

- 1- M.D. Mus State Hospital, Eye Clinic, Mus/TURKEY  
DONBALOĞLU M., donbalm@hotmail.com
- 2- M.D. Professor, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine,  
Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY  
GÜNDÜZ M.K., mkemalgunduz@yahoo.com
- 3- M.D. Associate Professor, Necmettin Erbakan University Faculty of  
Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY  
KERİMOĞLU H., hurkanka@yahoo.com
- 4- M.D. Asistant Professor, Necmettin Erbakan University Faculty of  
Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY  
ŞATIRTAV G., gunhal@gmail.com  
OLTULU R., refikoltulu@gmail.com
- 5- M.D., Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine,  
Department of Medical Education and Informatics, Konya/TURKEY  
KARAİBRAHİMOĞLU A., adnankaraibrahim@gmail.com

**Geliş Tarihi - Received:** 19.01.2015

**Kabul Tarihi - Accepted:** 21.02.2015

**Ret-Vit 2015;23:293-296**

**Yazışma Adresi / Correspondence Adress:** M.D., Professor, M. Kemal GÜNDÜZ  
Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of  
Ophthalmology, Konya/TURKEY

**Phone:** +90 212 241 48 81

**E-mail:** drmehmetfe@hotmail.com

## GİRİŞ

Oküler anjiogenetik hastalıkların etyopatogenezinde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEBF) önemi anlaşıldıktan sonra antianjiyogenik ilaçlar (anti-VEBF), eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), diabetik maküla ödemi (DMÖ) ve retinal ven tıkanıklığının (RVT) primer tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.<sup>1</sup>

VEBF, diabetik retinopatideki neovaskularizasyondan primer sorumlu tutulan pro- anjiyogenik bir sitokindir.<sup>2</sup> Koriyokapiller damar fenestrasyonunu sağlayarak retina pigment epiteline (RPE) ve fotoreseptörlere yeterli kan akımının oluşmasını sağlamaktadır. VEBF vasküler geçirgenliği artırma fonksiyonunun yanı sıra mitojenik, kemotaktik, proenflamatuar ve nöroprotektif bir faktör olarak da bilinmektedir. VEBF, embriyolojik gelişimde retinal vaskularizasyonun tamamlanması ve enflamasyon gibi durumlarda fizyolojik anjiyogenezisi sağlar. Diabetik retinopati (DR), YBMD ve kardiyovaskülopati gibi oküler iskekiye neden olan durumlar patolojik anjiyogenezisin gelişmesinde rol oynamaktadır. Neovaskularizasyon retinal iskekiye cevap olarak salınan VEBF tarafından stimüle edilmektedir.

VEBF'nin, vitreo-retinal hastalıklarda neovaskularizasyon ve vasküler geçirgenliğin artmasına bağlı maküla ödemi gelişiminden sorumlu en önemli anjiyogenik faktör olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Son yıllarda maküla ödemi azaltmak ve görme yeteneğini güçlendirmek için sızıntı ve vasküler geçirgenliği hedefleyen anti-enflamatuar ve antianjiyogenik tedavi stratejisi kullanılmaktadır. İlk defa 2005 yılında neovasküler ve eksüdatif retina hastalıklarında kullanılan intravitreal anti-VEBF ajan bevacizumabdır (Avastin, Genentech, Roche, Basle, Switzerland). Bu ajan VEBF'nin direkt agonisti olan rekombinant humanize monoklonal bir antikordur.<sup>4,5</sup> Sonradan geliştirilmiş monoklonal bir antikor fragmanı olan diğer bir ajan ise ranibizumabdır (Lucentis®). Başlangıçta sadece eksüdatif YBMD'da kullanımına onay verilen ranibizumab, daha sonra diabetik makülopati ve RVT'na bağlı maküla ödemi tedavisi için de onay almıştır. Ranibizumabın güçlü bir anti-enflamatuar ve antianjiyogenik ilaç olması, kan-retina bariyerinin rejenerasyonunu sağlaması ve VEBF üretimini azaltmasından dolayı intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanmaya başlanmıştır.<sup>6,7</sup>

Anti-VEBF'lerin intravitreal enjeksiyonu ile VEBF'nün inhibisyonu sağlanarak maküla ödemi ve neovaskularizasyon azalmakta, bu sayede hastalığın stabilizasyonu ve görme yeteneğinin korunması amaçlanmaktadır. Bu çalışmada eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan gözlerde, intravitreal anti-VEBF'lerin retinadaki etkileri Spektral Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) ile araştırılmıştır.

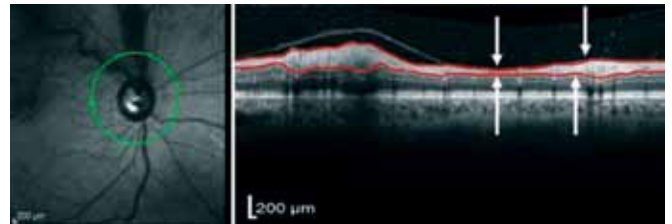
## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma intravitreal anti-VEBF enjeksiyon tedavisi önerilen yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan hastalarda yapılmıştır. Çalışma öncesi klinik araştırmaları etik kurulundan onay alınarak Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya evvelce intravitreal anti-VEBF tedavisi uygulananlar, anti-glokomatöz tedavi alanlar, laser fotokoagülasyon yapılanlar ve fundus anjiyografi görüntülerinde retinal iskemisi olanlar dahil edilmedi. Geçirilmiş üveit ve optik atrofi olanlar, takiplerde fokal laser fotokoagülasyon ve katarakt cerrahisi uygulanacak olanlar da çalışma dışı bırakıldı.

Kasım 2012 tarihinden itibaren kliniğe müracaat eden ve çalışma kriterlerine uyan 78 olgunun 78 gözü çalışmaya dahil edildi. Enjeksiyon öncesi Snellen görme keskinliği (ETDRS kartında ölçülüp, Snellen eşdeğerine çevrilerek), göziçi basıncı ve spektral OKT cihazı ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve maküla kalınlıkları değerlendirilerek bazal ölçümleri kayıt edildi. Olgular 12 ay süreyle takip edildi ve 6. enjeksiyondan bir ay sonraki görme keskinliği, göziçi basıncı ve OKT ölçümleri, anti-VEBF tedavisi öncesi ölçümleri ile karşılaştırıldı.

Ölçümler cihazın hızlı maküla kalınlığı ölçüm modunda, aynı kesitten tekrarlayan görüntü alma sayısı 9 olan fovea merkezli 20°x20° alanda 240 mikron aralıklı 25 kesit alınarak yapıldı. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) spektral OKT cihazının otomatik programı sayesinde iç limitan membranın iç sınırından RSLT'nin dış sınırına kadar olan segment arasındaki kalınlık olarak ölçüldü (Resim).



**Resim:** RNLf sınırlarının otomatik olarak belirlenmesi. Yönü aşağı olan oklar iç limitan membranı, yukarı olan oklar retina sinir lifi tabakasını göstermektedir.

Olgulara anti-VEBF tedavisi (ranibizumab: 0.5 mg/0.05 ml, bevacizumab: 1.25 mg/0.05 ml), ilk üç doz aylık uygulandıktan sonra, OKT ve görme keskinliği değerlerine göre gerektiği kadar uygulamaya geçildi. Bevacizumab ile tedaviye başlanan olguların bir kısmında, ranibizumab ile devam edildi. RSLT ve maküla kalınlıkları enjeksiyonlar öncesi değerleriyle karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen verilerin kaydı ile tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizler "SPSS (Statistics Package for Social Sciences) for Windows 20.0" paket programı (SPSS Inc, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Friedman, Wilcoxon, Kolmogorov-Smirnov ve McNemar testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'ten küçük olması şartı arandı.

## BULGULAR

Yapılan Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda, RSLT ve maküla kalınlıkları ölçüm sonuçlarının normal dağılmadığı görüldü. Bu nedenle karşılaştırma testlerinde parametrik olmayan yöntemler tercih edildi.

Yetmişsekiz olgunun yaş ortalaması 69±7 yıl olup, 35'i erkek, 43'ü kadındı. 26 olguda (%33) her hangi bir sistemik hastalık yoktu. 21 olguda (%27) diyabet, 16 olguda (%20) hipertansiyon, 11 olguda (%14) hipertansiyon ve diyabet, 4 olguda (%5) astım, kronik böbrek yetmezliği gibi başka bir sistemik hastalık vardı.

Her göze 6 intravitreal anti-VEBF tedavisi yapıldı. İntravitreal anti-VEBF tedavisinin 33'ü sağ (%42), 45'i sol göze (%58) uygulandı. 50 göze ranibizumab, 28 göze bevacizumab enjeksiyonu ile tedaviye başlandı.

Tedavi öncesi 0.22±0.2 (SEM: Standart hata) olan görme keskinliği, tedavi sonrasında 0.23±0.3 olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.533). Göziçi basıncı tedavi öncesi 15.52±0.41 (SEM), tedavi bitiminden bir ay sonra 15.81±0.47 olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.487). RSLT kalınlığı ortalama 103.24±2.06 µ'dan 101.17±1.49 µ'na (p=0.362), maküla kalınlığı 420.15±16.79 µ'dan 358.59±13.52 µ'na geriledi (p<0.001). Maküla kalınlığındaki azalma anlamlı, RSLT kalınlığındaki azalma anlamsızdı (Tablo).

## TARTIŞMA

VEBF'nin transmembran reseptörüne bağlanması önleyen anti-VEBF ajanlar, YBMD tedavisinde standart tedavi olarak, DR ve RVT'na bağlı sekonder maküla ödemi için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Retinanın vasküler patolojilerinde anti-VEBF ajanlar ile tedavideki primer amaç maküla bölgesinde biriken sıvıyı uzaklaştırmaktır. İkincil olarak bu tedavi ile hastanın mevcut görme keskinliğinin stabil kalması hedeflenmektedir.

Eksüdatif YBMD olgularında ilk üç doz aylık uygulamadan sonra, santral fovea kalınlığında 100 µ'dan daha fazla artış olması, görme keskinliğinin 5 harf ya da daha fazla azalması, yeni gelişen intraretinal hemoraji durumlarında enjeksiyon tekrarı yapılmakta idi. Son zamanlarda makülada uzun süre sebat eden intraretinal ve subretinal sıvının retina hücrelerine toksik etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu tür olgularda anti-VEBF tedavi sonrası sıvı tamamen kaybolursa dahi görme keskinliğinde artış olmayacağı belirtilmektedir. Bu nedenle sıvı tamamen kaybolana kadar anti-VEBF ajanlar ile tedaviye devam edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Anti-VEBF'lerin klinik kullanımını hızla artarken, literatürde tekrarlayan enjeksiyonların uzun dönem güvenilirliği ile ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Maturi ve ark.,<sup>8</sup> tekrarlanan bevacizumab tedavisinin fotoreseptörlere toksik olmadığını elektrofizyolojik testler ile göstermektedir. Buna karşın Lois ve ark.,<sup>9</sup> YBMD'da otoflöresans görüntülerinden, anti-VEBF tedavisinin RPE atrofisine sıklıkla yol açtığını belirtmektedir.

Son zamanlarda anti-VEBF ajanların kullanımının artmasına bağlı yapılan enjeksiyon sayısı da artmaktadır. Ancak intravitreal enjeksiyon sayısı arttıkça intraoküler basıncın da arttığı ve glokom geliştiği bildirilmektedir. Glokom gelişimi, anti-VEBF'lerin trabeküller ağı toksik etki oluşturduğu ve buna bağlı trabeküller ağ fonksiyonunun azalması ile açıklanmaktadır.<sup>10</sup> İntravitreal anti-VEBF ajanlar ile retinadaki patolojik değişikliği düzeltmek ya da azaltmayı hedeflerken, bu ilaçların intraoküler bazı değişikliklere neden olduğu anlaşılmaktadır. Enjeksiyondan hemen sonra intraoküler basıncın yükselmesi beklenen bir durum iken, daha sonra bazal seviyeye dönmemiş olması komplikasyon olarak değerlendirilebilir. Literatürde intravitreal enjeksiyon sonrası GİB'nin 30 dakikada 30 mmHg altına düştüğü, 30-60 dk'da bazal seviyesine döndüğü bildirilmiştir.<sup>11</sup> İntraoküler basınç bazal seviyeye dönmüş olsa dahi GİB'da oluşan bu dalgalanmaların optik disk başına hasar verme riskinin yüksek olduğu ve her 4-6 haftada bir yapılan enjeksiyonların RSLT'na potansiyel zarar verebileceği vurgulanmaktadır.<sup>12</sup>

Horsley ve ark.,<sup>13</sup> YBMD olgularında tekrarlayan anti-VEBF enjeksiyonlarının RSLT üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını bildirirken, Martinez ve ark.,<sup>7</sup> YBMD'da tekrarlayan enjeksiyonların ilaçların direkt toksik etkisinden ve intraoküler basınçta oluşan

**Tablo:** Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası RSLT ve maküla kalınlıkları.

	Anti-VEBF öncesi RSLT ve maküla kalınlıkları (µ) Ortalama±Standart hata (Ortanca, Min, Mak.)	Anti-VEBF sonrası RSLT ve maküla kalınlıkları (µ) Ortalama±Standart hata (Ortanca, Min, Mak.)	P
RSLT kalınlığı	103.24±2.06 (102, 76, 174)	101.17±1.49 (100, 81, 130)	0.362
Maküla kalınlığı	420.15±16.79 (396, 212, 938)	358.59±13.52 (327, 166, 868)	<0.001

dalgalanmadan dolayı RSLT'na zarar verdiğini bildirmişlerdir. Deneysel bir çalışmada 2 hafta arayla 9 kez intravitreal enjeksiyon (bevacizumab ve ranibizumab) yapılan farelerin retinalarında elektrofizyolojik ve histopatolojik değerlendirme sonucu herhangi bir toksik etkinin olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada iki haftalık bir sürede intraoküler basınçta pik olmasının RSLT hasarı yapabileceği bildirilmiştir.<sup>6</sup> Literatürde RSLT ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok YBMD'na odaklanmıştır ve bu konuda DMÖ ve RVT ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Bu çalışmada anti-VEBF sonrası RSLT kalınlığında anlamlı azalma olmadığı tespit edildi. Benzer bir çalışmada YBMD, DR ve RVT'na bağlı maküla ödemi olan olgularda tekrarlayan anti-VEBF enjeksiyonlarının sonucunda, YBMD olanlarda RSLT kalınlığında değişiklik olmadığı, DMÖ ve RVT bağlı maküla ödemi olanlarda azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup>

## SONUÇ

İntravitreal anti-VEBF ajanlar, yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda maküla kalınlığında anlamlı değişikliğe neden olmaktadır. RSLT kalınlığındaki azalma anlamlı olmasa da, enjeksiyon sonrası göz içi basıncındaki dalgalanmalara bağlı glokomatöz bir kayıp olabileceği gibi, yoğun maküla ödemi ile birlikte kalınlaşan sinir lifi tabakasının anti-VEBF sonrası kalınlığının azalmasına da bağlanabilir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Nuzzi R, Tridico F. Local and systemic complications after intravitreal administration of anti-vascular endothelial growth factor agents in the treatment of different ocular diseases: A five-year retrospective study. *Semin Ophthalmol* 2013.
2. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:1-29.
3. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653-64.
4. Kim J, Kim D, Kim ES, Kim MJ and et al. Topically administered bevacizumab had longer standing anti-angiogenic effect than subconjunctivally injected bevacizumab in rat corneal neovascularization. *Int J Ophthalmol* 2013;6:588-91.
5. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.
6. Zayit-Soudry S, Zemel E, Loewenstein A, Perlman I. Safety evaluation of repeated intravitreal injections of bevacizumab and ranibizumab in rabbit eyes. *Retina* 2010;30:671-81.
7. Martinez-de-la-Casa JM, Ruiz-Calvo A, Saenz-Frances F. Retinal nerve fiber layer thickness changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6214-18.
8. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:270-4.
9. Lois N, McBain V, Abdelkader E, Scott NW and et al. Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2013;33:13-22.
10. SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. The link between intravitreal antivascular endothelial growth factor injections and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25:127-33.
11. Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2007;27:1044-7.
12. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL. Advanced glaucoma intervention study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology* 2004;111:1627-35.
13. Horsley MB, Mandava N, Maycotte MA. Retinal nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol* 2010;150:558-61.
14. Shin HJ, Shin KC, Chung H, Kim HC. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal diseases treated with multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2403-11.