

Diyabetik Olgularda Pars Plana Vitrektomiden Önce Uygulanan İntravitreal Bevacizumabın Cerrahi Başarıya Etkisi

The Effect on Surgical Success of Intravitreal Bevacizumab Given Before Pars Plana Vitrectomy in Diabetic Patients

Selim DOĞANAY¹, Bekir KOÇ², Cem ÇANKAYA³, Cem DÜZ², Şemsettin BİLAK⁴

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Diyabetik olgularda pars plana vitrektomiden (PPV) önce uygulanan intravitreal bevacizumabın cerrahi başarıya olan etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Tüm hastalar ameliyat öncesi bevacizumab uygulananlar (Grup 1; 32 olgu) ve uygulanmayanlar (Grup 2; 50 olgu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar ameliyat sırasında retinal yırtık görülme sıklığı, aktif kanama görülme sıklığı, ameliyat sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ve göz içi basınç (GİB) değişimi, ameliyat sonrası retina dekolmanı görülme sıklığı, yeniden vitreus kanaması (VK) görülme sıklığı ve rubeozis gelişimi açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Ameliyat sırasında Grup 1'de 2 (%6.3), Grup 2'de 4 (%8) olguda retinal yırtık, Grup 1'de 2 (%6.3), Grup 2'de 4 (%8) olguda aktif kanama izlendi. Ameliyat sonrası Grup 1'de 1 (%3.1), Grup 2'de 2 (%4) olguda retina dekolmanı, Grup 1'de 4 (%12.5), Grup 2'de 14 (%28) olguda yeniden VK izlendi. Ameliyat sonrası takiplerde Grup 1'de 6 (%18.8), Grup 2'de 9 (%18) olguda GİB artışı görüldü. Ameliyat sonrası takiplerde Grup 1'de 24 (%75), Grup 2'de 32 (%64) olgunun ortalama EDGK değerinde artış tespit edildi.

Sonuç: PDR'li olgularda ameliyat öncesi uygulanan anti-VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ilaçlar, aktif yeni damarların gerilemesini sağlayarak cerrahi sırasında membranların daha kolay temizlenmesini sağlayıp, ameliyat sonrası yeniden kanama riskini azaltarak cerrahi başarıyı olumlu yönde etkilemektedirler. Ayrıca anti-VEGF ilaçlarının anti-ödematöz ve anti-enflamatuar etkileri sayesinde daha iyi görme keskinlikleri elde edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, proliferatif diyabetik retinopati, pars plana vitrektomi.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the effect on surgical success of intravitreal bevacizumab given before pars plana vitrectomy in diabetic patients.

Materials and Methods: All patients were divided into two groups: those given bevacizumab before surgery (Group 1; 32 patients) and those not given bevacizumab (Group 2; 50 patients). The groups were compared with regard to the frequencies of retinal tear and active bleeding during surgery, postoperative changes in best corrected visual acuity (BCVA) and intraocular pressure (IOP), postoperative frequencies of retinal detachment and recurrent vitreous hemorrhage (VH), and development of rubeosis.

Results: During the surgery, retinal tear was observed in 2 patients (6.3%) from Group 1 and in 4 patients (8%) from Group 2; active bleeding was seen in 2 patients (6.3%) from Group 1 and in 4 patients (8%) from Group 2. After the surgery, retinal detachment was found in 1 patient (3.1%) from Group 1 and in 2 patients (4%) from Group 2; recurrent VH was found in 4 patients (12.5%) from Group 1 and in 14 patients (28%) from Group 2. In the postoperative controls, an increase in IOP was determined in 6 patients (18.8%) from Group 1 and in 9 patients (18%) from Group 2. In the postoperative controls, an increase in the mean BCVA value was determined in 24 patients (75%) from Group 1 and in 32 patients (64%) from Group 2.

Conclusion: In the patients with PDR, anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) drugs positively influence the surgical success by causing the active new vasculature to be regressed and consequently allowing easy cleaning of the membranes during surgery. Due to the anti-inflammatory and anti-edematous effect of anti-VEGF drugs, better BCVA is obtained after surgery.

Key Words: Bevacizumab, proliferative diabetic retinopathy, pars plana vitrectomy.

Ret-Vit 2010;18:310-313

Geliş Tarihi : 10/06/2010

Kabul Tarihi : 25/10/2010

Received : June 10, 2010

Accepted : October 25, 2010

- 1- İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Göz Hastalıkları A.D., Malatya, Prof. Dr.
- 2- İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Göz Hastalıkları A.D., Malatya, Asist. Dr.
- 3- Malatya Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Malatya, Uzm. Dr.
- 4- Kahta Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Adıyaman, Uzm. Dr.

- 1- M.D. Professor, İnönü University Medical Faculty Department of Ophthalmology Malatya/TURKEY
DOĞANAY S., sdoganay@inonu.edu.tr
- 2- M.D., İnönü University Medical Faculty Department of Ophthalmology Malatya/TURKEY
KOÇ B., drbkoc@gmail.com
DÜZ C., cem@mynet.com
- 3- M.D., Malatya State Hospital Eye Clinic Malatya/TURKEY
ÇANKAYA C., cem_cankaya@yahoo.com
- 4- M.D., Kahta State Hospital Eye Clinic Adıyaman/TURKEY
BİLAK Ş., sbilak@gmail.com

Correspondence: M.D., Bekir KOÇ
İnönü University Medical Faculty Department of Ophthalmology Malatya/TURKEY

GİRİŞ

Proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) komplikasyonları nedeniyle pars plana vitrektomi (PPV) ameliyatı, ilk kez 1970 yılında Machemer tarafından, açılmayan bir vitreus kanamalı olguya uygulanarak kullanılmaya başlanmıştır.¹ Vitreus kanaması (VK), traksiyonel makula dekolmanı, traksiyonel ve yırtıklı retina dekolmanları, PDR'de klasik vitrektomi endikasyonlarını oluştururken, giderek artan cerrahi deneyim, vitrektomi sistemleri ve enstrümanlarındaki gelişmeye paralel olarak PDR'de PPV endikasyonları genişlemiş ve günümüzde özellikle retinal fotokoagülasyonla kontrol altına alınamayan neovasküler proliferasyon, maküler distorsiyona yol açan traksiyonlar, premaküler hemoraji ve fibrozis, hemolitik glokom ve iris neovaskülarizasyonu da endikasyonlar arasına girmiştir.²

Tüm bu gelişmelere rağmen hem ameliyat sırasında hem de ameliyat sonrasında görülebilecek komplikasyonlar nedeniyle fonksiyonel başarı istenilen seviyelere çıkmamıştır. Son yıllarda vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (VEBF) diyabetik retinopati patogenezindeki rolü ve öneminin anlaşılması ve anti-VEBF ilaçların kullanıma girmesiyle birlikte PDR tedavisinde anti-VEBF ilaçlar sık kullanılan ajanlar haline gelmiştir.

Bu çalışmada PPV'den 1 hafta önce uygulanan intravitreal bevacizumabın, cerrahi başarıya olan etkisini araştırmayı amaçlamaktayız.

GEREÇ VE YÖNTEM

PDR'nin komplikasyonları nedeniyle ameliyat edilecek hastalar, ameliyat öncesi bevacizumab uygulananlar (Grup 1; 32 olgu) ve uygulanmayanlar (Grup 2; 50 olgu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup 1'deki 32 olguya ameliyattan 1 hafta önce 1.25 mg/0.05 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. Göz içi enjeksiyon uygulanan tüm olgulardan aydınlatılmış olur onam formu alındı. Grup 2'deki 50 olguya ise enjeksiyon uyu-

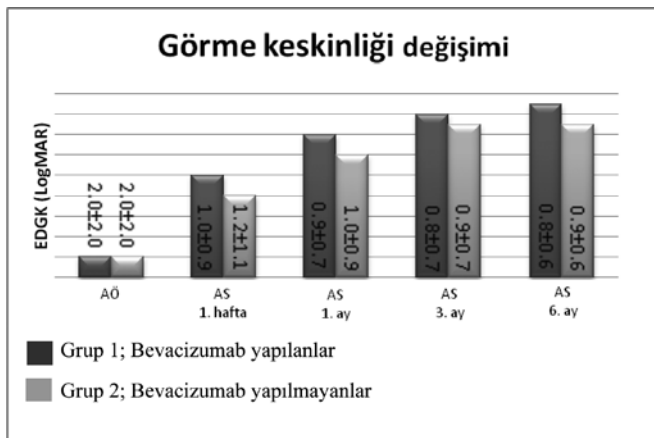
lanmadı. Grup 1'de 4, Grup 2'de 8 olguya PPV ile kombine fakoemülsifikasyon ve göz içi lens implantasyonu yapıldı. Grup 1'de 27 olguya 20 G PPV, 5 Olguya 23 G PPV, Grup 2'de 40 olguya 20 G PPV 10 olguya 23 G PPV yapıldı. Grup 1'de 18 olguya, Grup 2'de 24 olguya göz içi tamponad madde olarak 1000 cs silikon yağı verildi. Ameliyat öncesi tüm olguların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) değerleri ve göz içi basınçları (GİB) ölçülerek, biyomikroskopik ve fundus muayeneleri yapıldı. Arka segmentin değerlendirilemediği olgularda A ve B scan ultrasonografi uygulandı. Tüm olgulardan PPV olur onam formu alındı.

Tüm olgular aynı cerrah tarafından ameliyat edildi (Dr. SD). Gruplar ameliyat sırasında retinal yırtık görülme sıklığı, aktif kanama görülme sıklığı, ameliyat sonrası EDGK değişimi, GİB değişimi, ameliyat sonrası retina dekolmanı görülme sıklığı, yeniden VK görülme sıklığı ve rubeozis gelişimi açılarından değerlendirildi. Bulgular arasındaki istatistiksel değerlendirme değişkenler normal dağılıma uymadığından dolayı non-parametrik testlerden chi square testi kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

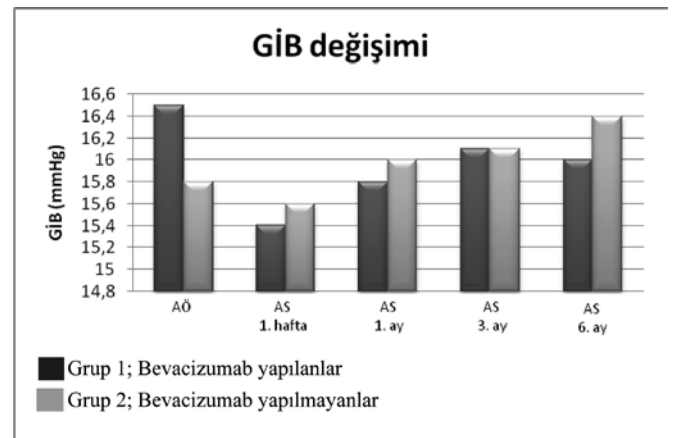
Grup 1'deki olguların 19'u kadın, 13'ü erkek, Grup 2'deki olguların 29'u kadın, 21'i erkekti. Grup 1'deki olguların yaş ortalaması 56.7 ± 5.6 , Grup 2'deki olguların yaş ortalaması 57.8 ± 6.1 'di. Ameliyat öncesi Grup 1'de 28 olgu fakik, 4 olgu psodofakikti. Grup 2'de 42 olgu fakik, 8 olgu psodofakikti. Diyabet süreleri Grup 1'de ortalama 18 ± 3.4 yıl, Grup 2'de 19 ± 4.8 yıl olarak tespit edildi.

Ameliyat öncesi ortalama EDGK değeri Grup 1'de LogMAR 2.0 ± 2.0 , Grup 2'de LogMAR 2.0 ± 2.0 , ortalama GİB değeri Grup 1'de 16.5 ± 3.2 , Grup 2'de 15.8 ± 4.3 mmHg olarak tespit edildi. Ameliyat öncesi



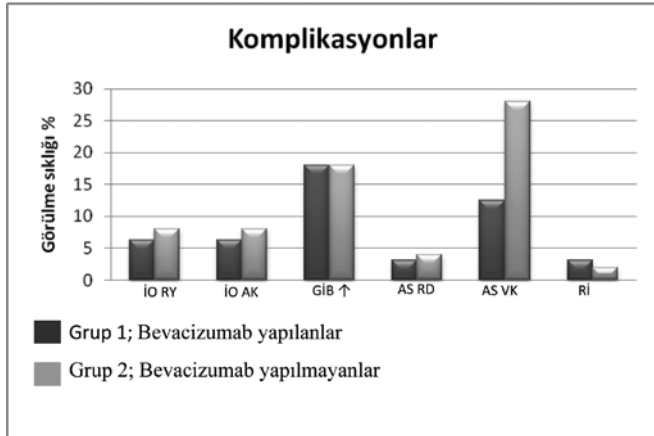
Grafik 1: Olguların ameliyat öncesi ve sonrası görme keskinliği değişimi.

AÖ: Ameliyat Öncesi, AS: Ameliyat Sonrası, EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği.



Grafik 2: Olguların ameliyat öncesi ve sonrası göz içi basınç değişimi.

GİB: Göz İçi Basıncı AÖ: Ameliyat Öncesi AS: Ameliyat Sonrası.



Grafik 3: Olguların ameliyat sırasında ve sonrasında görülen komplikasyonlar.

İO: İntraoperatif, RY: Retinal Yırtık, AK; Aktif Kanama, GİB: Göz İçi Basıncı, AS: Ameliyat Sonrası, RD: Retina Dekolmanı, VK: Vitreus Kanaması, Ri: Rubeozis İris.

gruplar arasında EDGK ve GİB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ameliyat sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay ortalama EDGK değerleri Grup 1'de sırasıyla LogMAR 1.0 ± 0.9 , 0.9 ± 0.7 , 0.8 ± 0.7 , 0.8 ± 0.6 , Grup 2'de sırasıyla LogMAR 1.2 ± 1.1 , 1.0 ± 0.9 , 0.9 ± 0.7 , 0.9 ± 0.6 olarak tespit edildi (Grafik 1). Ameliyat sonrası gruplar arasında EDGK ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup 1'de daha yüksek tespit edildi ($p>0.05$).

Ameliyat sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay ortalama GİB değerleri Grup 1'de sırasıyla 15.4 ± 2.2 , 15.8 ± 1.2 , 16.1 ± 3.6 , 16.0 ± 1.5 , Grup 2'de sırasıyla 15.6 ± 1.2 , 16.0 ± 2.6 , 16.1 ± 3.5 , 16.4 ± 2.5 mmHg olarak tespit edildi (Grafik 2). Ameliyat sonrası takiplerde gruplar arasında GİB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ameliyat sırasında Grup 1'de 2 (%6.3), Grup 2'de 4 (%8) olguda retinal yırtık, Grup 1'de 2 (%6.3), Grup 2'de 4 (%8) olguda aktif kanama izlendi. Ameliyat sonrası takiplerde Grup 1'de 6 (%18.8), Grup 2'de 9 (%18) olguda GİB artışı izlendi. Ameliyat sonrası Grup 1'de fakik olan 24 hastanın 16'sında (%66.6), Grup 2'de fakik olan 36 hastanın 22'sinde (%61.1) değişik derecelerde katarakt tespit edildi.

Ameliyat sonrası Grup 1'de 1 (%3.1), Grup 2'de 2 (%4) olguda retina dekolmanı, Grup 1'de 4 (%12.5), Grup 2'de 14 (%28) olguda yeniden VK izlendi. Ameliyat sonrası Grup 1 ve Grup 2'de 1 olguda rubeozis tespit edildi (Grafik 3). Gruplar arasında retinal yırtık, aktif kanama, GİB artışı, katarakt, retina dekolmanı, yeniden VK ve rubeozis gelişimi açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Ameliyat sonrası takiplerde Grup 1'de 24 (%75), Grup 2'de 32 (%64) olguda EDGK değerinde artış tespit edildi. EDGK'de artış açısından iki grup arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

VEBF'lerin diyabetik retinopati patogeneziindeki rolü ve öneminin anlaşılması ve anti-VEBF ilaçların kullanıma girmesiyle birlikte diyabetik retinopati tedavisinde anti-VEBF ilaçlar sık kullanılan ajanlar haline gelmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, diyabetik retinopatili gözlerde vitreus ve hümeör aközde VEBF165 yüksek olarak saptanmıştır.³ Diyabetik retinopatide anti-VEBF ajanlar maküla ödemi, iris neovaskülarizasyonu, retina ve disk neovaskülarizasyonu varlığında sıkça kullanılmış olup yararlı etkileri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.⁴ Son yıllarda bu ajanlar cerrahiye kolaylaştırmak, cerrahi sırasındaki kanama riskini azaltmak, cerrahi sonrası reprodüksiyon ve tekrar kanama riskini azaltmak amacıyla kullanılmaktadırlar. Ciddi vitreoretinal yapışıklık veya traksiyonel retinal dekolmanı bulunan gözlerde, ameliyat sırasında kanama riski yüksektir. Aktif fibrovasküler proliferasyonu olan gözlerde, vitrektomiden 3-7 gün önce uygulanan intravitreal anti-VEBF enjeksiyonunun aktif yeni damarlarda gerilemeye neden olarak cerrahiye kolaylaştırıp cerrahi sırasındaki kanama riskini azalttığı bildirilmiştir.⁵

Ameliyat öncesi anti-VEBF enjeksiyonu dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Çünkü anti-VEBF ilaçlar vitreoretinal traksiyonu arttırmakta ve retinal yırtık oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle anti-VEBF enjeksiyonunu takiben bir hafta içinde vitrektomi uygulanması önerilmektedir.⁶

Modarres ve ark. ameliyattan 1 hafta önce 2.5 mg bevacizumab uyguladıkları olguların hiçbirinde yeniden VK gözlemlenirken, enjeksiyon uygulanmayan olguların %38.8'inde yeniden kanama saptamışlardır.⁷ Ayrıca enjeksiyon yapılan grupta cerrahi süre ve endodiyatermi kullanımı daha az olarak bulunmuş ve final EDGK değeri, enjeksiyon yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Ahmadih ve ark. ameliyat öncesi intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun erken dönemde oluşan yeniden VK'ya etkisini inceledikleri çalışmalarında, enjeksiyon yapılan grupta daha az VK tespit etmişler ve final EDGK değerini enjeksiyon yapılan grupta daha iyi bulmuşlardır.⁸ Lucena ve ark. traksiyonel retina dekolmanlı olgularda ameliyat öncesi intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun ameliyat sırasındaki kanamaya olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında, enjeksiyon yapılan grupta vitrektomi kasetinde daha az eritrosit sayısı tespit etmişlerdir.⁹ Oshima ve ark. enjeksiyon yapılan grupta %95, yapılmayan grupta ise %91 anatomik başarı bildirmişlerdir.¹⁰ Yine enjeksiyon yapılan grupta cerrahi süre daha kısa ve ameliyat sırasında kanama miktarı daha az olarak tespit edilirken, enjeksiyon yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi EDGK değeri tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise bevacizumab enjeksiyonu yapılan olguların %75'inde, yapılmayan olguların ise %64'ünde ortalama EDGK değerinde artış tespit edilmiş olup, enjeksiyon yapılan olgularda istatistiksel olarak an-

lamli olmasa da daha iyi fonksiyonel başarı sağlanmıştır ($p>0.05$). Ameliyat öncesi bevacizumab uygulanan olguların %6.25'inde, uygulanmayan olguların %8'inde ameliyat sırasında iyatrojenik yırtık ve aktif kanama meydana geldi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da intravitreal bevacizumab uygulanan olgularda daha az iyatrojenik yırtık ve aktif kanama görüldü ($p>0.05$). Ameliyat sonrası takiplerde, ameliyat öncesi intravitreal bevacizumab uygulanan olguların %3.1'inde, uygulanmayan olguların %4'ünde retina dekolmanı, intravitreal bevacizumab uygulanan olguların %12.5'inde, uygulanmayan olguların %28'inde yeniden VK izlendi. İntravitreal bevacizumab uygulanan olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az retina dekolmanı ve yeniden VK görüldü ($p>0.05$). Ameliyat sonrası her iki grupta da 1 olguda rubeozis tespit edildi, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç olarak, PDR'li olgularda ameliyat öncesi uygulanan anti-VEBF ilaçlar aktif yeni damarların gerilemesini sağlayarak cerrahi sırasında membranların daha kolay temizlenmesini sağlamaktadır. Ameliyat sonrası yeniden kanama riskini azaltarak cerrahi başarıyı olumlu yönde etkilemektedirler. Ayrıca antiödematöz ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde daha iyi görme keskinlikleri elde edilebilmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Machemer R, Buettner H, Parsel JM.: A new concept for vitreous surgery. 1. Instrumentation. *Am J Ophthalmol.* 1972;73:1-7.
2. Eldem B.: Diyabetik vitektomiler. Özçetin H(edt), TOD eğitim yayınları No:3, vitreoretinal cerrahi, 1. baskı, İstanbul, Scala basım yayım. 2005;258-259.
3. Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM, et al.: VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2408-2413.
4. Polat B, Batoğlu F.: Diyabetik Retinopatide Güncel Tıbbi Tedavi Yaklaşımları. *Ret-Vit.* 2007;3:153-159.
5. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, et al.: Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:837-842.
6. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:213-16.
7. Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, et al.: Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:848-852.
8. Ahmadi H, Shoeibi N, Entezari M, et al.: Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2009;116:1943-198.
9. da R Lucena D, Ribeiro JA, Costa RA, et al.: Intraoperative bleeding during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment with versus without preoperative intravitreal bevacizumab (IBeTra study). *Br J Ophthalmol.* 2009;93:688-691.
10. Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al.: Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology.* 2009;116:927-938.