

# Eksüdatif Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda Uygulanan İntravitreal Bevacizumab Tedavisi Sonrası Oküler Nabız Amplitüdü ve Göz İçi Basıncında Değişimler\*

## Changes in Ocular Pulse Amplitude and Intraocular Pressure After Intravitreal Bevacizumab Treatment For Exudative Age-Related Macular Degeneration

Erbil SEVEN<sup>1</sup>, Tekin YAŞAR<sup>2</sup>, Muhammed BATUR<sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada eksüdatif Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD) hastalarının tedavisinde kullanılan İntravitreal Bevacizumab enjeksiyonu (İVB)'nin oküler nabız amplitüdü (Ocular Pulse Amplitude, OPA) ve Göz İçi Basıncı (GİB) üzerine etkilerini değerlendirme amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma prospektif olarak yürütüldü. Lezyon tipine bakılmaksızın, YBMD'ye sekonder gelişen Koroid Neovaskülarizasyonları (KNV)'na İVB uygulandı. Çalışmaya 39 hastanın 39 gözü ve kontrol grubu için enjeksiyon yapılmayan diğer 39 gözü dahil edildi. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta ve 4. haftada Goldmann Aplanasyon Tonometresi (GAT) ile GİB, Paskal Dinamik Kontur Tonometre (DKT) ile GİB ve OPA ölçümleri yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası alınan ölçümler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** GAT-GİB değeri enjeksiyon sonrası 1. günde ve 1. haftada enjeksiyon öncesine göre istatistik olarak anlamlı derecede azaldı ( $p<0.05$ ). DKT-GİB değeri enjeksiyon sonrası 1. günde, 1. haftada ve 4. haftada enjeksiyon öncesine göre istatistik olarak anlamlı derecede azaldı ( $p<0.05$ ). DKT-OPA değeri enjeksiyon sonrası 1. günde ve 1. haftada enjeksiyon öncesine göre istatistik olarak anlamlı derecede azaldı ( $p<0.05$ ).

**Tartışma:** İVB sonrası erken dönemde OPA'daki anlamlı düşüş, birçok neden yanı sıra global koroid dolaşımındaki azalmaya da bağlı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Eksüdatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, intravitreal bevacizumab, göz içi basıncı, oküler nabız amplitüdü.

### ABSTRACT

**Purpose:** The purpose of this study was to evaluate the effects of Intravitreal Bevacizumab Injection (IVB) used for exudative Age-related Macular Degeneration (AMD) on Ocular Pulse Amplitude (OPA) and Intraocular Pressure (IOP).

**Materials and Methods:** This study was conducted prospectively. Regardless of lesion type, IVB was applied to choroidal neovascularization secondary to AMD. Thirty-nine eyes of 39 patients and a control group that consisting of opposite untreated 39 eyes were evaluated in the study. IOP was measured using a Goldmann Applanation Tonometer (GAT), IOP and OPA by a Pascal Dynamic Contour Tonometer (DCT) before and after IVB on the first day and in the first and fourth weeks. Measurements taken before and after treatment were statistically compared.

**Results:** A decrease in values of GAT-IOP after IVB on the first day and in the first week was statistically significant ( $p<0.05$ ) compared with pre-injection values. A decrease in values of DCT-IOP after IVB on the first day and in the first and fourth weeks was statistically significant ( $p<0.05$ ) compared with pre-injection values. A decrease in values of DCT-OPA after IVB on the first day and in the first week was statistically significant ( $p<0.05$ ) compared with pre-injection values.

**Conclusion:** A significant reduction of OPA in the early period after IVB might be associated with reduction in global choroidal circulation as well as many reasons.

**Key Words:** Exudative age-related macular degeneration, intravitreal bevacizumab, intraocular pressure, ocular pulse amplitude.

*Bu çalışma TOD 46. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde (17-21 Ekim 2012, Antalya) sunulmuştur.*

- M.D. Asistant Professor, Van Yuzuncuyil University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Van/TURKEY  
SEVEN E., erbilseven@gmail.com  
BATUR M., muhammedbatur@gmail.com
- M.D. Professor, Van Yuzuncuyil University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Van/TURKEY  
YASAR T., tekinyasar@yahoo.com

**Geliş Tarihi - Received:** 21.11.2014  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 04.02.2015  
**Glo-Kat 2015;10:245-250**

**Yazışma Adresi / Correspondence Adress:** M.D. Asistant Professor, Erbil SEVEN  
Van Yuzuncuyil University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,  
Van/TURKEY

**Phone:** +90 432 214 53 92  
**E-mail:** erbilseven@gmail.com

## GİRİŞ

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu (YBMD) maküla-yı tutan, genetik eğilim ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan, ilerleyici, kalıcı santral görme kaybına neden olan bir hastalıktır. Klinik olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır; neovasküler olmayan (kuru, atrofik) ve neovasküler (yaş, eksüdatif) tip YBMD. Neovasküler olmayan YBMD, druzen olarak adlandırılan amorf aselüler depozitler ile karakterize iken, neovasküler YBMD Koroidal Neovaskülarizasyon (KNV) olarak tanımlanan retina altında yeni damar oluşumlarından meydana gelmektedir.

Son yıllarda KNV patogenezinde neovaskülarizasyonla birlikte vasküler geçirgenlikte artış ve retina ile retina altında sıvı birikiminde anahtar rol oynadığı bildirilen vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)'nü bloke etme fikri ortaya atılmıştır.<sup>1,2</sup> Anti-VEGF tedavisi hızlıca sıvı sızmasını önleyerek retinal ödemi azaltır ve kısa zamanda görmeyi iyileştirir. Bu amaçla çeşitli anti-VEGF ajanlar geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan Bevacizumab (Avastin/Altuzan®, Genentech) nonspesifik (VEGF-A'nın tüm izoformlarına bağlanabilen) VEGF inhibitörüdür.

YBMD'nun patogenezi halen tartışılırken, iskemik hipoksinin hastalığın gelişiminde önemli rol oynayabileceği, çeşitli çalışmalarda bu hastalıkta koroidal dolum değişikliklerinin olabileceği gösterilmiştir.<sup>3,4</sup> Sistolik ve diastolik Göz İçi Basıncı (GİB) farkına oküler nabız amplitüdü (Ocular Pulse Amplitude, OPA) denir. OPA, kardiyak siklus sırasında koroidal kan akımında olan hacim değişikliklerinin sonucu olarak ortaya çıkar. Klinik olarak OPA'nın en önemli özellikleri, koroidal perfüzyonun indirekt göstergesi olması ve kalp atımı zamanında olan oküler kan akımı hakkında bilgi vermesidir.<sup>5,6</sup> Global koroidal dolaşımı değerlendirmenin indirekt bir yöntemi OPA ölçümüdür.<sup>7</sup>

Bu çalışmada, eksüdatif YBMD nedeniyle İntravitreal Bevacizumab enjeksiyonu (İVB) yapılan hastalarda enjeksiyon öncesi ve sonrası GİB ve OPA ölçümleri yapılarak Bevacizumabın GİB ve OPA üzerindeki etkileri incelendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında kliniğimizde prospektif olarak yapılan bu çalışmaya YBMD'ye ikincil KNV gelişen 39 hasta dahil edildi. Çalışmanın başlangıcında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı ve çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

Hastaların tümüne tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 1. gün, 1. hafta ve 4. haftada En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneyi içeren genel oftalmolojik muayene, Goldmann Applanasyon Tonometre (GAT) ile GİB ölçümü ve Paskal Dinamik Kontur Tonometre (DKT) ile GİB ve OPA ölçümü yapıldı. Hasta gözlerinin aksiyel uzunluk ve Santral Kornea Kalınlıkları (SKK) ölçüldü, tedavi öncesi lezyonları belirlemek amacıyla renkli fundus fotoğrafı ve Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) çekildi.

**Hasta Seçimi:** Çalışmaya alınmadan önce tüm hastaların yaşları, sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, gebelik öyküsü, alerji hikayeleri ve oküler hastalık öyküleri ayrıntılı olarak sorgulandı.

Çalışmaya primer veya rekürren, lezyon tipinden bağımsız olarak eksüdatif tip YBMD tanısı almış, EİDGK  $\geq 20/800$  olan hastalar dahil edildi. Görme kaybına neden olabilecek diğer göz hastalıkları bulunanlar (diğer retina hastalıkları, katarakt ve kornea patolojileri vb), glokomu olan ve bu nedenle antiglokomatöz ilaç tedavisi alan hastalar, YBMD dışı göz hastalığına ikincil KNV gelişen hastalar, floresein alerjisi olanlar, kontrolsüz hipertansiyonlular, kanama profilinde bozukluk bulunanlar, tromboembolik hastalık hikayesi bulunanlar, renal disfonksiyonlular, gebe ve emziren kadınlar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların diğer gözlerinin ölçümleri negatif kontrol grubu olmak üzere çalışma kapsamında değerlendirildi.

**İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu:** İntravitreal Bevacizumab enjeksiyonuna ameliyathane şartlarında, göze topikal anestetik damla damlatılarak başlandı. Kapakların ve konjonktivanın temizliği %5 povidon-iyodin ile yapıldı. Enjeksiyon uygulanacak göz ve çevresi steril göz örtüsü ile kapatıldı. Takiben steril bir blefarosta (göz kapağı spekulumu) takıldı. Globun üst temporal kadrana bir damla %5 povidon-iyodin damlatıldı. Dört ml'lik 100 mgr Bevacizumab içeren şişeden yeterli miktarda ilaç 1 ml'lik steril polipropilen tüberkülin enjektörüne çekildi. Ölçü aleti ile psödo-fak gözlerde limbustan 3.5 mm, fakik gözlerde limbustan 4 mm ölçülerek pars plana alanı belirlendi. Üçgen sponge ucuna topikal anestetik emdirildikten sonra pars planadan giriş alanına bastırılmak suretiyle topikal anestezi desteklendi. Daha sonra 2.5mg/0.1ml Bevacizumab, 26 Gauge kalınlığında iğne ile pars planadan vitreus içine enjekte edildi. Hastalara uygulama sonrası topikal ofloksasin damla 4x1 (1 hafta) dozda kullanmaları önerildi. Hastalara endoftalmi belirtileri hakkında bilgi verildi, herhangi bir belirti durumunda hemen kontrole gelmeleri söylendi.

**Hasta Muayenesi ve Takibi:** Hastaların intravitreal enjeksiyon yapılmadan önce aynı gün, enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta ( $\pm 2$  gün), 4. hafta ( $\pm 5$  gün), GİB (GAT ve DKT ile) ve OPA değerleri ölçüldü. Ölçümler öncesinde göze topikal anestezi amacıyla proparakain damla damlatıldı. SKK ve aksiyel uzunluk ölçümleri ultrasonik biyometri (Nidek US-1800 Echoscanner, Japan) ile hasta oturur pozisyonda karşıya bakarken, pupillalar dilate edilmeden, pupil ortasından pakimetri ve biyometri probu korneaya dik yerleştirilerek yapıldı. Applanasyonun GİB'de oluşturabileceği olası değişiklikleri ortadan kaldırmak için 10 dakika bekledikten sonra DKT (Pascal Dynamic Contour Tonometer, Swiss Microtechnology AG, Switzerland) ile GİB ve OPA değerleri ölçüldü. DKT ile ölçüm esnasında hastalardan oturur pozisyonda, iki gözlerini açık tutmaları, sakın bir şekilde nefes almaları ve belli bir noktaya bakmaları istendi. Kontur ucu korneaya hafif değdirildi, doğru pozisyon ve uygun kontur sağlandığını ve ölçüm alındığını belirten ses duyulduktan sonra 5-10 saniye boyunca tonometre ucu kornea üzerinde tutuldu. DKT ölçümlerinde hastalar arası hijyeni sağlamak için tonometre ucunda tek kullanımlık lateks kılıf kullanıldı. Ölçüm sırasında DKT'nin ekranında okunan kalite (Quality, Q) değeri kaydedildi. Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> olarak verilen ölçümler değerlendirilmeye alınırken, Q<sub>4</sub> ve Q<sub>5</sub> ölçümler daha iyi ölçüm alınana dek tekrarlandı. Ölçüm kalitesi artmazsa bu bireyler çalışma dışında bırakıldı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı.

**İstatistiksel Analiz:** Olgu verilerinde istatistik analizi için SAS (Version 9.2, Statistical Analysis Software) programı kullanıldı. Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki OPA değerlerinin yaş, SKK, aksiyel uzunluk gibi parametrelerle korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Enjeksiyon sonrası DKT-GİB ile GAT-GİB, DKT-GİB ile DKT-OPA arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Hastaların GAT-GİB, DKT-GİB ve DKT-OPA ölçümlerinin enjeksiyon öncesi ile sonrasındaki değişimlerinin değerlendirilmesinde paired- t testi kullanıldı ve 0.05 altındaki p değeri istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 39 hastanın enjeksiyon yapılan 39 gözü ve negatif kontrol için diğer 39 gözü dahil edildi. Hastaların 21 (%53.85)'i kadın 18 (%46.15)'i erkek olup ortalama yaş  $71.83 \pm 5.73$  (58-81) yıldı.

Hastaların oküler karakteristikleri (aksiyel uzunluk, SKK, lens tipi) tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1:** Çalışmaya alınan hastaların oküler karakteristikleri.

	Enjeksiyon yapılan göz	Kontrol grubu	P değeri
Aksiyel uzunluk (mm)	23.21 $\pm$ 0.78	23.38 $\pm$ 0.95	0.42
SKK ( $\mu$ m)	522.03 $\pm$ 21.04	522.18 $\pm$ 20.49	0.97
Psödofovaki göz sayısı	18 (%46.15)	19 (%48.72)	0.82

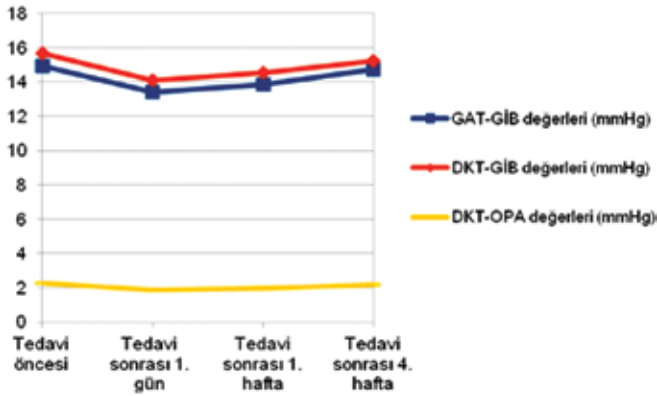
Ortalama GAT-GİB değeri enjeksiyon öncesi  $14.95 \pm 2.49$  mmHg ve enjeksiyon sonrası 1. gün  $13.41 \pm 2.33$  mmHg, 1. hafta  $13.85 \pm 2.17$  mmHg, 4. hafta  $14.72 \pm 2.38$  mmHg idi. GAT-GİB değeri enjeksiyon sonrası 1.günde ve 1. haftada enjeksiyon öncesine göre istatistik olarak anlamlı derecede azaldı ( $p < 0.05$ ). Ancak enjeksiyon sonrası 4. haftadaki azalma istatistik olarak anlamlı değildi ( $p = 0.25$ ).

Ortalama DKT-GİB değeri enjeksiyon öncesi  $15.68 \pm 2.69$  mmHg ve enjeksiyon sonrası 1. gün  $14.09 \pm 2.39$  mmHg, 1. hafta  $14.51 \pm 2.51$  mmHg, 4. hafta  $15.20 \pm 2.5$  mmHg idi. DKT-GİB değeri enjeksiyon sonrası 1.günde, 1. haftada ve 4. haftada enjeksiyon öncesine göre istatistik olarak anlamlı derecede azaldı ( $p < 0.05$ ).

Ortalama DKT-OPA değeri enjeksiyon öncesi  $2.28 \pm 0.83$  mmHg ve enjeksiyon sonrası 1. gün  $1.87 \pm 0.61$  mmHg, 1. hafta  $1.99 \pm 0.82$  mmHg, 4. hafta  $2.18 \pm 0.79$  mmHg idi. DKT-OPA değeri enjeksiyon sonrası 1.günde ve 1. haftada enjeksiyon öncesine göre istatistik olarak anlamlı derecede azaldı ( $p < 0.05$ ). Ancak enjeksiyon sonrası 4. haftadaki azalma istatistik olarak anlamlı değildi ( $p = 0.09$ ).

Diğer gözde ortalama DKT-OPA değeri enjeksiyon öncesi  $2.27 \pm 0.67$  mmHg ve enjeksiyon sonrası 1. gün  $2.16 \pm 0.64$  mmHg, 1. hafta  $2.10 \pm 0.64$  mmHg, 4. hafta  $2.03 \pm 0.64$  mmHg idi. Kontrol grubunda DKT-OPA değeri enjeksiyon sonrası 1. günde, 1. haftada ve 4. haftada enjeksiyon öncesine göre istatistik olarak anlamlı derecede azaldı ( $p < 0.05$ ). Hastaların DKT-OPA değerleri ile yaş, aksiyel uzunluk ve SKK arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı.

Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta ve 4. haftadaki DKT-GİB değerleri ile GAT-GİB değerleri arasında pozitif korelasyon izlendi ve istatistik olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Enjeksiyon sonrası DKT-OPA ile DKT-GİB değerleri arasında da pozitif korelasyon izlendi, ancak istatistik olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Grafik; tedavi yapılan gözlerde ortalama GAT-GİB, DKT-GİB ve DKT-OPA değişimlerini göstermektedir.



**Grafik 1:** Enjeksiyon öncesi ve sonrası tedavi yapılan gözlerde ortalama GAT-GİB, DKT-GİB ve DKT-OPA'daki değişimler.

Kontrol grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. gün, 1. hafta ve 4. haftada ortalama GAT-GİB, DKT-GİB ve DKT-OPA değerlerinde düşüş izlendi ( $p<0.05$ ). OPA değerlerinin enjeksiyon yapılan ve yapılmayan gözlerde karşılaştırılması tablo 2'de verilmiştir. Enjeksiyon yapılan ve yapılmayan gözlerdeki ortalama GAT-GİB ve DKT-GİB değerleri tablo 3'de verilmiştir.

## TARTIŞMA

YBMD halen dünyadaki görme fonksiyonunu tehdit ederek körlüğe neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Bu nedenle hastalığın etkili tedavisi için çok çeşitli yöntemler uygulanmakta ve yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır.<sup>8-10</sup>

Hastalığın patogenezinde VEGF'nin önemli rolü anti-VEGF tedaviler üzerine odaklanılmasına neden olmuştur. Moleküler yapısının KNV tedavisinde etkili olan ranibizumab'a benzer olması ve diğer anti-VEGF ilaçlara göre daha düşük maliyetli olması Bevacizumab'ı neovasküler YBMD tedavisinde ilgi odağı haline getirmiştir.<sup>11,12</sup>

GİB ölçümü için GAT altın standart olarak kabul edilir.<sup>14</sup> Ancak, aplanasyon tonometre ölçümleri SKK'dan etkilenir.<sup>14</sup> DKT ise konkav kornea yüzeyine uyumlu, aplanasyon yapmaksızın GİB ve OPA'yı ölçen yeni nesil kontakt dijital bir tonometredir. Yapılan çok merkezli bir çalışmada, DKT ile OPA ve GİB ölçümü için tekrarlanabilir test değişkenliği değerlendirilmiştir. Sonuçta, DKT'nin tekrarlanabilir test değişkenliğinde GİB için hemen hemen mükemmel, OPA için ise iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> Tonometri ölçümlerinde GAT ile karşılaştırıldığında DKT ile GİB ölçümünün daha yüksek olmaya eğilimli olduğu bulunmuştur.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DKT-GİB değerlerini GAT-GİB değerlerinden daha yüksek bulmakla beraber anlamlı bir korelasyon ( $p<0.001$ ) tespit ettik.

DKT ile OPA'nın klinik kullanımı ve ilişkili faktörlerin incelendiği bir derlemede, GİB'in OPA ile ilişkili olduğu ve GİB arttıkça OPA'nın da arttığı literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>16</sup> OPA ile GİB arasındaki ilişkinin globun elastik yapısına bağlı olarak kardiyak sistol sırasında oküler volüm artışıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.<sup>17</sup>

**Tablo 2:** OPA değerlerinin enjeksiyon yapılan ve yapılmayan gözlerde karşılaştırılması.

OPA	Pre-op OPA	Post-op 1. gün OPA	Post-op 1. hafta OPA	Post-op 4. hafta OPA
Tedavi edilen göz	2.28±0.83 mmHg	1.87±0.61 mmHg ( $p<0.05$ )*	1.99±0.82 mmHg ( $p<0.05$ )*	2.18±0.79 mmHg ( $p=0.09$ )*
Diğer göz (kontrol grubu)	2.27±0.67 mmHg	2.16±0.64 mmHg ( $p<0.05$ )*	2.10±0.64 mmHg ( $p<0.05$ )*	2.03±0.64 mmHg ( $p<0.05$ )*
P değeri	0.97	0.05	0.5	0.35

\*Enjeksiyon öncesi ile sonrasındaki değerler karşılaştırılmıştır.

**Tablo 3:** Enjeksiyon yapılan ve yapılmayan gözlerdeki ortalama GAT-GİB ve DKT-GİB değerleri

GİB	Pre-op GİB	Post-op 1. gün GİB	Post-op 1. hafta GİB	Post-op 4. hafta GİB
Tedavi edilen gözde GAT-GİB	14.95±2.49 mmHg	13.41±2.33 mmHg ( $p<0.05$ )*	13.85±2.17 mmHg ( $p<0.05$ )*	14.72±2.38 mmHg ( $p=0.25$ )
Diğer gözde GAT-GİB	14.51±1.92 mmHg	14.08±1.94 mmHg ( $p<0.05$ )*	13.82±1.85 mmHg ( $p<0.05$ )*	13.62±1.91 mmHg ( $p<0.05$ )*
Tedavi edilen gözde DKT-GİB	15.68±2.69 mmHg	14.09±2.39 mmHg ( $p<0.05$ )*	14.51±2.51 mmHg ( $p<0.05$ )*	15.20±2.5 mmHg ( $p<0.05$ )*
Diğer gözde DKT-GİB	14.76±1.88 mmHg	14.44±1.84 mmHg ( $p<0.05$ )*	14.22±1.82 mmHg ( $p<0.05$ )*	14.09±1.84 mmHg ( $p<0.05$ )*

\*Enjeksiyon öncesi ile sonrasındaki değerler karşılaştırılmıştır.



VEGF'nin aşırı salınımı kanser, YBMD ve prematüre retinopatisi gibi hastalıklarla ilişkilidir. Bu nedenle anti-VEGF tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte VEGF, iskeminin düzelmesi ve yara iyileşmesi de dahil olmak üzere çoğu hastalıkla ilgili faydalı bir sitokindir.<sup>18</sup> Myokard enfarktüsü ve kronik ekstremitte iskemisinin tedavisinde kullanıldığı çalışmalar mevcuttur.<sup>19,20</sup> VEGF güçlü bir vazodilatör ve vasküler permeabilite artırıcı sitokindir.<sup>21</sup> VEGF, perfüzyonun düzenlenmesine yardım ederek doku tamirinde güçlü bir rol oynar.<sup>18</sup> Doku hasarının olduğu bölgeye giren trombositler VEGF salınımı yapar, sonrasında kemotaksis yoluyla lökosit birikimi meydana gelir. VEGF uyarımı ve lökosit infiltrasyonu sonucunda inflamasyon, kollajen birikimi, epitelizasyon ve anjiyogenez meydana gelir.

Patogenezinde aşırı VEGF salınımı olan YBMD'nin tedavisinde günümüzde anti-VEGF ajanlar intravitreal yolla uygulanmaktadır. Bu ajanlardan Bevacizumab VEGF'e spesifik olarak bağlanan ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinant insan monoklonal antikordur.<sup>22</sup> İVB sonrası VEGF miktarının azalmasına bağlı vasküler permeabilitede azalma OKT ile SRK ölçümü yaparak gösterilebilmektedir. İVB sonrası oküler vasküler perfüzyon değişimlerini ölçmek için ise literatürde farklı yöntemler kullanılmıştır. Bunlardan biri Doppler ultrasonografi ile kan akımının ölçülmesidir. Eksüdatif YBMD nedeniyle İVB yapılan hastaların erken dönem retrobulber hemodinamik değişimlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, toplam 14 hastanın enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. hafta ve 1. aydaki Doppler ultrasonografi ile ölçümleri yapılmıştır.<sup>23</sup> Çalışmada İVB sonrası erken dönemde; santral retina arteri ve posterior siliyer arterin kan akım hızlarının azaldığını, rezistif indekslerinin arttığını ve bir ayın sonunda ise preoperatif değerlere döndüğünü göstermiştir. Bonnin ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada ise neovasküler YBMD nedeniyle İVB enjeksiyonu yapılan 15 hastanın enjeksiyon öncesi ve sonrası 4. haftadaki görme keskinliği muayenesi, OKT ölçümü ve Doppler ultrasonografi ölçümleri yapılmıştır.<sup>24</sup> Sonuçta, enjeksiyon öncesiyle kıyaslandığında enjeksiyon sonrasında görme keskinliğinde istatistik olarak anlamlı artış, santral maküla kalınlığında ve ortalama kan akım hızında anlamlı azalma saptanmıştır.

Oküler perfüzyonun indirekt bir göstergesi olan OPA'nın DKT ile ölçümü de bu etkinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntem olabilir. Literatürde yapılan çalışmalarda, Bevacizumab enjeksiyonu hemen sonrası yapılan GİB ve OPA ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme izlenmiştir.<sup>25-28</sup> Bu çalışmaların tamamında enjeksiyon sonra-

sı artışın ilk iki saat içinde ve geçici olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda İVB sonrası en erken 1. günde ölçümler yapıldığından böyle bir değişim gözlenmedi. Bu değişim, İVB sonrası göz içi volüm değişimi ya da enjeksiyona bağlı lokal ve sistemik etkiler nedeniyle olabilir.

Literatürde İVB sonrası GİB değişikliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda, ilk 2 saatteki geçici GİB yükselmesi dışında yapılan ölçümlerde herhangi bir anlamlı değişim izlenmemiştir.<sup>29-31</sup>

İntravitreal uygulanan anti-VEGF ajanların uzun dönem kullanımları sonrası oluşabilecek oküler hipertansiyon ve süregelen GİB yüksekliğinin değerlendirildiği çalışmaların birinde, tekrarlayan İVB aralıkları 8 haftadan az olan hastalarda yükselmiş GİB prevalansının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>32</sup> Ancak, bunun dışındaki diğer çalışmaların hiçbirinde uzun dönemde GİB artışı ve İVB arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.<sup>33-36</sup> Bizim çalışmamızda tek doz İVB sonrası GİB değişimi değerlendirildiğinden uzun dönem GİB değişiklikleri hakkında açıklama yapmak mümkün değildir. Bununla ilgili geniş serili uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde çeşitli oküler hastalıklar nedeniyle uygulanan İVB ile ilgili çalışmalarda oküler iskemiyle sonuçlanan patolojik durumların meydana gelebildiği görülmüştür.<sup>37-41</sup> Ancak bu çalışmalardaki olguların hemen tamamı yaşlı veya sistemik vasküler hastalığı olan hastaları kapsamaktaydı. Sonuç olarak, eksüdatif YBMD nedeniyle meydana gelen KNV'nin tedavisinde İVB klinik anlamda hastalığın progresyonunu durduran bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir. Ruhsatlandırılmamış olması nedeniyle yeterli sayıda prospektif, randomize kontrollü çalışmalar yapılmamış olsa da eksüdatif YBMD tedavisinde halen etkili ve en az maliyetli seçenektir. Yapılan birçok çalışma, İVB'nin ciddi yan etkilerinin nadir görüldüğünü göstermiştir. Benzer olarak, bizim çalışmamızda da ciddi yan etkiler görülmemesine karşın erken dönemde OPA'da meydana gelen anlamlı düşüş İVB ile ilişkili oküler kan akımında değişikliklere bağlı olabilir. Literatürde İVB sonrası oküler iskemik sendrom gelişen bazı olgular gösterilmiş olsa da, Bevacizumab'ın oküler iskemiye yol açtığını kanıtlamak için hipoperfüzyonun fizyopatolojik etkilerini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47:117-37.
2. Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40:352-68.
3. Böker T, Fang T, Steinmetz R. Refractive error and choroidal perfusion characteristics in patients with choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. *Ger J Ophthalmol* 1993;2:10-13.

4. Zhao J, Frambach D, Lee PP, et al. Delayed macular choriocapillary circulation in age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 1995;19:1-12.
5. Silver DM, Farrel RA. Validity of pulsatile ocular blood flow measurements. *Surv Ophthalmol* 1994;38:72-80.
6. Langham ME, Tomey KF. A clinical procedure for the measurements of the Ocular pulse pressure relationship and the ophthalmic arterial pressure. *Exp Eye Res* 1978;27:17-25.
7. Spraul CW, Lang GE, Ronzani M, et al. Reproducibility of measurements with a new slit lamp-mounted ocular blood flow tonograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:274-9.
8. Evans J. Causes of blindness and partial sight in England and Wales. 1990-1991 London, Her's Majesty's Stationery Office, 1995.
9. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
10. Prasad PS, Schwartz SD, Hubschman JP. Age-related macular degeneration: current and novel therapies. *Maturitas* 2010;66:46-50.
11. Aggio FB, Farah ME, Silva WC, et al. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:215-20.
12. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al, for the Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R): results of the Pan American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.
13. Schouten JS, La Heij EC, Webers CA, et al. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1-11.
14. Smith MF, Doyle JW. Clinical Examination of Glaucoma. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby;2004:1431-40.
15. Fogagnolo P, Figus M, Frezzotti P, et al. Test-retest variability of intraocular pressure and ocular pulse amplitude for dynamic contour tonometry: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 2010;94:419-23.
16. Çetin EN. Dinamik kontür tonometre ve oküler nabız amplitüdü: klinik kullanım ve ilişkili faktörler. *Glo-Kat* 2013;8:73-77.
17. Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC, et al. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1104-8.
18. Crafts TD, Jensen AR, Blocher-Smith EC, et al. Vascular endothelial growth factor: Therapeutic possibilities and challenges for the treatment of ischemia. *Cytokine*. 2014.
19. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.
20. Albrecht-Schgoer K et al. The angiogenic factor secretoneurin induces coronary angiogenesis in a model of myocardial infarction by stimulation of vascular endothelial growth factor signaling in endothelial cells. *Circulation* 2012;126:2491-501.
21. Bao P et al. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res* 2009;153:347-58.
22. Homayouni M. Vascular endothelial growth factors and their inhibitors in ocular vascular disorders. *J Ophthalmic Vis Res* 2009;4:105-14.
23. Toklu Y, Cakmak HB, Raza S et al. Short-term effects of intravitreal bevacizumab (Avastin) on retrobulbar hemodynamics in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2011;89:41-5.
24. Bonnin P, Pournaras JA, Lazrak Z, et al. Ultrasound assessment of short-term ocular vascular effects of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010;88:641-5.
25. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, et al. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol* 2008;146:930-4.
26. Hollands H, Wong J, Bruen R, et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2007;42:807-11.
27. Wu L, Evans T. Immediate changes in intraocular pressure after an intravitreal injection of 2.5 mg of bevacizumab. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010;85:364-9.
28. Bakri SJ, Pulido JS, Mc Cannel CA, et al. Immediate intraocular pressure changes following Intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye*. 2009;23:181-5.
29. Yorgun MA, Yülek F, Toklu Y ve ark. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası göz içi basıncı ve oküler pulse amplitüdü değişiminin incelenmesi. *Glo-Kat* 2008;3:258-60.
30. Kernt M, Neubauer AS, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:119-20.
31. Knecht PB, Bosch MM, Michels S, et al. The ocular pulse amplitude at different intraocular pressure: a prospective study. *Acta Ophthalmol* 2011;89:466-71.
32. Mathalone N, Arodi-Golan A, Sar S, et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of bevacizumab in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1435-40.
33. Kim D, Nam WH, Kim HK, et al. Does intravitreal injections of bevacizumab for age-related macular degeneration affect long-term intraocular pressure? *J Glaucoma* 2014;23:446-8.
34. Wehrli SJ, Tawse K, Levin MH, et al. A lack of delayed intraocular pressure elevation in patients treated with intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina* 2012;32:1295-301.
35. Morshedi RG, Ricca AM, Wiroszko BM. Ocular Hypertension Following Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy: Review of the Literature and Possible Role of Nitric Oxide. *J Glaucoma* 2014;14.
36. Kim YJ, Sung KR, Lee KS, et al. Long-term effects of multiple intravitreal antivascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1266-71.
37. Isola V, Pece A, Massironi C, et al. Accelerated ischemic vascular retinopathy after intravitreally injected bevacizumab for central retinal vein occlusion in elderly patients. *Clin Ophthalmol* 2013;7:455-60.
38. Mansour AM, Bynoe LA, Welch JC, et al. Retinal vascular events after intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol* 2010;88:730-5.
39. Higashide T, Murotani E, Saito Y, et al. Adverse events associated with intraocular injections of bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:603-10.
40. Huang ZL, Lin KH, Lee YC, et al. Acute Vision Loss after Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin) Associated with Ocular Ischemic Syndrome. *Ophthalmologica* 2010;224:86-9.
41. Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, et al. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:957-63.