

## Anti-VEGF Ajanların Retinal Vaskülarite Üzerindeki Akut Dönem Etkileri

Short Term Effects of Anti-VEGF Agents on Retinal Vascularity

Kemal BAYRAKÇEKEN<sup>1</sup>

### ÖZ

Bu çalışmada, retinal vasküler hastalıklara ve yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil gelişen makula ödeminin tedavisi için anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonu uygulanan hastalarda akut dönemde optik koherens tomografi (OCT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OCTA) görüntülemeleri kullanılarak makülada ve retinal vasküler yapılarıdaki erken dönem değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Retrospektif çalışmamız için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Kasım 2021 ile Kasım 2022 tarihleri arasında kliniğimizde retinal vasküler hastalık nedeniyle takip edilen, tedavilerinde anti-VEGF uyguladığımız, enjeksiyon öncesi ve sonrası erken dönemde OCT ve OCTA görüntülemeleri yapılan 30 hastanın 30 gözü dahil edilmiştir. Enjeksiyon öncesi ve sonrası (10.dakika, 1.gün ve 1.hafta) OCT ve OCTA bulgularında foveal avasküler zon dışında anlamlı değişiklik saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Retinal vasküler hastalıklara bağlı maküler ödem tedavisinde uyguladığımız anti-VEGF tedavisi sonrası akut dönemde makula kalınlığında ve damar yoğunluğunda azalma olduğu görülmüştür. Daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Optik koherens tomografi anjiyografi, Retinal vasküler hastalıklar, Vasküler endotelial büyüme faktörü.

### ABSTRACT

In this study, It is aimed to evaluate the early changes of the macula and retinal vascular tissues in patients who received antivasular endothelial growth factor (VEGF) injection for the treatment of macular edema secondary to retinal vascular diseases and age-related macular degeneration using optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA) imaging. In our retrospective study, 30 eyes of 30 patients who were followed up in Erzincan Binali Yıldırım University Ophthalmology Clinic for retinal vascular disease between November 2021 and November 2022, were treated with anti-VEGF, and had OCT and OCTA imaging before and after the injection were included. Significant changes were detected in the OCT and OCTA findings before and after injection (10th minute, 1st day, and 1st week) except for the foveal avascular zone ( $p<0.05$ ). After the anti-VEGF treatment we applied in the treatment of macular edema due to retinal vascular diseases, it was observed that there was a decrease in macular thickness and vessel density in the acute period. Further studies with wider participation are needed.

**Key words:** Optical coherence tomography angiography, Retinal vascular diseases, Vascular endothelial growth factor.

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.12.2022 tarihinde, 07/07 numaralı izin alınmıştır..

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Yazar Kemal BAYRAKÇEKEN, Göz Hastalıkları, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, kbayrakceken2006@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-9550-1358

**İletişim / Corresponding Author:**  
e-posta/e-mail:

Kemal BAYRAKÇEKEN  
kbayrakceken2006@hotmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 29.12.2022  
**Kabul Tarihi/Accepted:** 20.03.2023

## GİRİŞ

Günümüzde, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) 'nün, etkilenen hastalarda görsel fonksiyonları önemli ölçüde iyileştirmek için anti-VEGF tedavi modaliteleri tarafından terapötik olarak hedeflenen anjiyogenez sürecinde anahtar faktör olduğu düşünülmektedir. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonları (IVE), eksüdatif yaşa bağlı maküler dejenerasyon (YBMD), diyabetik retinopati (DR), retinal ven oklüzyonları (RVO) ve sekonder koroidal neovaskülarizasyon dahil olmak üzere çeşitli retinal bozukluklarda kullanılmaktadır.<sup>1,2</sup>

2006'dan bu yana, IVE uygulama sıklığı, 2016'da yalnızca ABD'de tahmini 5,9 milyon IVE vakası ile dünya çapında (katarakt ameliyatından sonra) en yaygın ikinci cerrahi prosedür olmuştur. Ancak anti-VEGF ajanlar kısa etkili ilaçlardır ve tek bir anti-VEGF tedavisi genellikle patolojik lezyonların giderilmesi için yeterli değildir. Bu durum göz önüne alındığında özellikle DR ve YBMD vakalarında sık enjeksiyon ihtiyacı nedeniyle, artık uzun vadeli risklere ilişkin yeni raporlar ortaya çıkmaktadır.<sup>3,4</sup>

Optik koherens tomografi (OCT) kullanılarak retinanın tabakalarını detaylı olarak incelemek ve kantitatif değerlendirmeler yapmak mümkündür. Ancak OCT retina ve koroidin mikrovasküler yapısı hakkında bilgi vermez. Optik koherens tomografi anjiyografi (OCTA), intravenöz boya enjeksiyonu kullanılmadan anjiyografik ve yapısal analizler için kullanılan invaziv olmayan bir kızılötesi görüntüleme tekniğidir. OCTA, damar yoğunluğu (VD) gibi mikro damar yapısının kantitatif değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Ek olarak OCTA, koroidal ve retinal mikrovaskülatürün net bir şekilde görüntülenmesini sağlamakta ve teşhis-tedavide izlem amacıyla kullanılabilir.<sup>5-7</sup>

Bu çalışmada, retinal vasküler hastalıklara ve yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil gelişen makula ödeminin tedavisi için anti-VEGF IVE uygulanan hastalarda akut dönemde OCT ve OCTA görüntülemeleri kullanılarak makulada ve retinal vasküler yapılarıdaki erken dönem değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniğinde takip edilen, Kasım 2021 ile Kasım 2022 tarihleri arasında kliniğimizde retinal vasküler hastalık nedeniyle takip edilen ve tedavilerinde anti-VEGF uyguladığımız 50-70 yaş arası hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızda; diyabetik maküler ödem, retinal ven tıkanıklığına ikincil gelişen maküler ödem ve yaşa bağlı makula dejenerasyonuna ikincil gelişen maküler ödem nedeniyle takip edilen ve tedavilerinde piyasada mevcut olan, rutinde kullandığımız 3 farklı intravitreal anti-VEGF olan Bevasizumab (Altuzan,, Roche, İsviçre), Ranibizumab (Lucentis, Novartis, ABD) ve Aflibercept (Eylea, Bayer, Almanya)

uyguladığımız hastalardan rastgele, ilk gelişlerinde detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılmış, enjeksiyondan önce ve enjeksiyondan sonra erken dönemde (10.dakikada, 1.günde ve 1.haftada) OCT ve OCTA görüntülemeleri yapılmış olan 30 hastanın 30 gözü sistemden taranarak çalışmaya dahil edilmiştir. Enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 10.dakika, 1.gün ve 1.hafta OCT ve OCTA görüntüleri karşılaştırılmıştır.

Makula kalınlığı [Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) tarafından tanımlanan dokuz kadran] ve ganglion hücre kompleksi (GCC) kalınlığı OCT kullanılarak ölçülmüştür. Ayrıca makula bölgesindeki FAZ parametreleri [alan, çevre ve dairesellik indeksi (CI)] ile yüzeysel kapiller pleksusun (SCP) dış ve iç kısmının damar yoğunluğu

(VD) değerleri OCTA kullanılarak ölçülmüştür.

İstatistiksel analiz örneklem büyüklüğü hesabında, tip 1 hata ( $\alpha$ ) 0.05, güç ( $1-\beta$ )=0.90 olarak seçildiğinde etki büyüklüğü değeri ( $f$ )=0.25 alındığında G\*Power programı (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007), tekrarlı ölçüm ANOVA testine göre 30 katılımcıya ihtiyaç duyulacağı tespit edilmiştir. Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25 programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma,

kategorik değişkenler ise yüzde ve frekans olarak ifade edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için “pearson” testleri uygulanmıştır. Ölçümler arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını belirlemek için ise “Tekrarlı Ölçümler ANOVA” analizi uygulanmıştır. Anlamlılık değeri  $p<0.05$  olarak belirlenmiştir.

### Araştırmanın Etik Yönü

Etik onay, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:08.12.2022, sayı: 07/07).

## BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmaya katılan 30 hastanın 30 gözü, enjeksiyon öncesi (grup 1), enjeksiyon sonrası 10.dakika (grup 2), enjeksiyon sonrası 1.gün (grup 3) ve enjeksiyon sonrası 1.hafta (grup 4) olarak gruplandırılmıştır. Hastaların genel yaş ortalaması  $59,4 \pm 7,18$

(dağılım 50-70) idi. Katılımcıların 18'i (%60) erkek, 12'si (%40) kadındı. Hastaların 11'inde DRP, 4'ünde RVO, 15'inde YBMD mevcuttu. Tablo 1 hastaların demografik verilerini göstermektedir.

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri

		Hastalar
Yaş (yıl)		$59,4 \pm 7,18$
Erkek/Kadın		18/12
Tanı (n)	DRP	11
	RVO	4
	YBMD	15

DRP: Diyabetik retinopati, RVO: Retinal vasküler oklüzyon, YBMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

Çalışmaya katılan hastaların OCT ve OCTA bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. OCT görüntülerinde ETDRS dış-iç halkalar, santral makula kalınlıkları ve gangliyon hücre kompleksi kalınlık değerleri açısından gruplar arasında anlamlı kalınlık farkı saptanmıştır ( $p=0.00$ ). Sadece ETDRS dış halkada temporal kadranda gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.84$ ). Makula kalınlıklarında, enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası erken dönemde azalma izlenmiştir.

FAZ (alan,per,cir) değerleri açısından sirküler değerler dışında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.39$ ,  $p=0.13$ ). Damar yoğunlukları açısından, ETDRS dış halka inferior kadranda ve santral

kadranda hariç, gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.00$ ).

Damar yoğunluklarında, enjeksiyon öncesine göre enjeksiyon sonrası erken dönemde azalma izlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların OCT ve OCTA Bulguları

ÖLÇÜMLER	ENJEKSİYON ÖNCESİ (1)	ENJEKSİYON SONRASI 10. DAKİKA (2)	ENJEKSİYON SONRASI 1. GÜN (3)	ENJEKSİYON SONRASI 1. HAFTA (4)	P	ANLAMLI FARK	
							Ort ± SS
ETDRS DIŞ	Superior	346,2±88,27	358,6±62,28	357,03±73,66	330±82,24	*0,02	3-4
	Nasal	375,7±80,85	372,17±79,2	351,23±62,59	302,13±49,86	*0,00	1-3, 1-4
	Inferior	364,03±43,2	333,47±62,76	337,1±57,19	308,13±37,79	*0,00	1-2,1-3, 1-4, 3-4
	Temporal	327,17±58	326,7±44,71	322,73±56,43	321,37±80,95	0,84	-
ETDRS İÇ	Superior	378,67±68,33	364±78,05	379,43±79,66	324,97±79,80	*0,00	1-4, 3-4
	Nasal	385,37±95,31	358,2±114,21	352,47±78,11	293,77±63,08	*0,00	1-4, 2-4, 3-4
	Inferior	389,6±51,64	349,97±56,97	341,9±86,76	314,27±43,48	*0,00	1-2,1-3, 1-4, 2-4
CMT	Temporal	364,63±45,93	331,23±63,21	337,43±32,36	320±80,07	*0,01	1-3
	CMT	376,03±69,83	316,6±110,78	344,47±38,66	276,40±85,65	*0,00	1-4, 3-4
GCC	Superior	129,8±32,53	116,27±33,16	111±25,93	103,6±26,81	*0,00	1-3,1-4, 2-4
	Inferior	124,77±31,5	108,23±26,23	108,43±24,54	95,47±21,9	*0,00	1-4, 2-4, 3-4
FAZ	Alan	1,13±1,56	0,8±0,93	1,15±1,81	1,02±2,02	0,39	-
	Peri	4,15±2,6	4,66±2,32	3,77±3,21	3,65±2,66	0,13	-
	Sirküler	0,49±0,12	0,39±0,15	0,45±0,2	0,37±0,17	*0,02	1-4
ETDRS 9	Superior	14,30±6,68	11,9±6,98	7,73±7,04	5,87±3,29	*0,00	1-3,1-4, 2-4
	Nasal	13,9±8,17	11,47±7,86	7,77±8,43	6,73±4,44	*0,00	1-3, 1-4, 2-4
Kadran Damar Yoğunluğu Dış	Inferior	11,6±9,01	10,17±8,84	6,93±7,88	9,4±6,75	0,06	-
	Temporal	13,17±8,03	9,93±8,35	6±7,12	9,1±6,11	*0,00	1-3
ETDRS 9	Superior	12,8±5,63	8,7±4,87	7,5±8,94	3,43±3,43	*0,00	1-4, 2-4
	Nasal	9,73±5,72	7,93±5,5	6,37±7,49	4,13±3,7	*0,00	1-4, 2-4
Kadran Damar Yoğunluğu İç	Inferior	9,93±7,11	9,43±7,05	5,87±7,34	4,87±4,09	*0,00	1-4, 2-4
	Temporal	10,83±8,03	8,17±5,49	6,57±7,23	4,67±5,02	*0,00	1-4
ETDRS	Central	5,43±5,78	3,1±2,59	5,27±7,46	2,4±5,18	0,121	-

SS; standart sapma, ETDRS; Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (maküler kalınlık haritası) skoru, CMT; santral maküla kalınlığı, GCC; ganglion hücre kompleksi, FAZ; foveal avasküler zon, peri; perimetre, CI; sirküler indeks, SCP; yüzeyel kapiller pleksus, VD; damar yoğunluğu.

\*p<0.05, Tekrarlı ölçümler ANOVA testi yapılmıştır.

Gelişen teknoloji ile birlikte oftalmoloji alanında kullanılmaya başlanan OCTA, retinal mikrovasküleritenin değerlendirilmesine olanak sağlayan non-invaziv bir teknoloji olarak kullanılmaktadır. Retinanın bir noktasından çok kısa sürede sıralı yapısal ve kesitsel B-scan görüntülerinin alınması ve eritrosit akışı gibi çok küçük doku değişikliklerinin özel yazılımlarla dekorelasyon sinyallerine dönüştürülmesiyle geliştirilmiştir. Bu modalitede, eş zamanlı olarak elde edilen multimodal görüntülerin incelenmesi, yapıların özelliklerine ve mevcut sinyal bilgilerine dayalı olarak daha doğru ve ayrıntılı tanıya ulaşılmasını mümkün kılmıştır. OCTA, uygulanması kolay bir

yöntemdir, çünkü boya enjeksiyonu gerektirmez, kısa sürede yapılabilir ve neredeyse hiçbir yan etkisi yoktur. OCTA, retinanın damar yapısı hakkında da OCT'ye göre daha detaylı bilgi vermektedir.<sup>8,9</sup>

Arumuganathan ve ark.'nın yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmada, diyabetik retinopati ve retinal ven tıkanıklığına bağlı maküla ödemi olan hastalarda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası OCTA ile erken dönem retinal kan akımı incelenmiştir. Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan sonra erken dönemde (5.dk ve 1.gün) FAZ ve damar yoğunluğu değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir.<sup>10</sup> Barash ve ark.'nın yaptıkları retrospektif gözlemsel klinik çalışmada, diyabetik retinopati, retinal ven

oklüzyonu, maküler dejenerasyon ve radyasyon retinopatili hastalara anti-VEGF uygulanmıştır. Hastaların enjeksiyon öncesi ve hemen sonrası (3.dakika) OCT ve OCTA görüntülemeleri yapılmıştır. OCTA bulgularında enjeksiyon sonrasında öncesine göre anlamlı derecede damar yoğunluğunda azalma saptanmıştır. OCT görüntülerinde maküla kalınlıklarında temporal bölgede anlamlı ölçüde azalma, nazal bölgede anlamlı ölçüde kalınlık artışı saptanmıştır.<sup>11</sup>

Çalışmamızda enjeksiyon öncesi ve sonrası 5.dakika maküla kalınlıkları karşılaştırıldığında ETDRS dış ve iç halkada

inferior kadranlarda anlamlı fark saptanmıştır. Yine enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1.hafta maküla kalınlıklarında ETDRS dış kadran temporal ve superior kadran hariç, anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuç bize anti-VEGF tedavi sonrası akut dönemde maküla kalınlıklarında anlamlı azalmanın başladığını göstermektedir. Aynı şekilde damar yoğunlukları açısından da bakıldığında, enjeksiyon öncesi ve sonrası erken dönemde anlamlı azalma izlenmiştir. Bu sonuç bize anti-VEGF tedavi sonrası 10.dakikadan itibaren maküler damar yoğunluklarında azalma olduğunu göstermektedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak retinal vaküler hastalıklara bağlı maküler ödem tedavisinde uyguladığımız anti-VEGF tedavisi sonrası akut dönemde maküla kalınlığında ve damar yoğunluğunda azalma olduğu görülmüştür. Bu durum tedavi takibinde önem arz

etmektedir. Çalışmamızda örneklem sayısının az olması ve anti-VEGF'lerin alt gruplara ayrılmaması limitasyonlar arasındadır ve bu nedenle daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Reibaldi, M., Russo, A., Avitabile, T., Uva, M.G., Franco, L., Longo, A., Toro, M.D., Cennamo, G., Mariotti, C., Neri, P., Noci, N.D and Russo, V. (2014). "Treatment of persistent serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with intravitreal bevacizumab during the systemic steroid treatment". *Retina*, 34 (3), 490-496.
2. Toro, M.D., Brézin, A.P., Burdon, M., Cummings, A. B., Evren Kemer, O., Malyugin, B. E., Prieto, I., Teus, M. A., Tognetto, D., Törnblom, R., Posarelli, C., Chorągiewicz, T. and Rejdak, R. (2021). "Early impact of COVID-19 outbreak on eye care: Insights from EUROCOVCAT group". *European journal of ophthalmology*, 31 (1), 5-9.
3. Williams, G.A. (2014). "Ivt injections: Health policy implications". *Rev. Ophthalmol.* 21, 62-64.
4. Cheung, C. M. G., Teo, K. Y. C., Tun, S. B. B., Busoy, J. M., Veluchamy, A. B., & Spaide, R. F. (2020). "Differential reperfusion patterns in retinal vascular plexuses following increase in intraocular pressure an OCT angiography study". *Scientific reports*, 10 (1), 16505.
5. Spaide, R.F., Fujimoto, J.G., Waheed, N.K., Sadda, S. R. and Staurengi, G. (2018). "Optical coherence tomography angiography". *Progress in retinal and eye research*, 64, 1-55.
6. Wrzesińska, D., Nowomiejska, K., Nowakowska, D., Toro, M. D., Bonfiglio, V., Reibaldi, M., Avitabile, T., and Rejdak, R. (2020). "Secondary Vitrectomy with Internal Limiting Membrane Plug due to Persistent Full-Thickness Macular Hole OCT-Angiography and Microperimetry Features: Case Series". *Journal of ophthalmology*, 20 ,2650873.
7. Carnevali, A., Giannaccare, G., Gatti, V., Battaglia, C., Randazzo, G., Yu, A. C., Pellegrini, M., Ferragina, F., Toro, M. D., Bruno, C., Scoria, V., and Ursini, F. (2021). "Retinal microcirculation abnormalities in patients with systemic sclerosis: an explorative optical coherence tomography angiography study". *Rheumatology*, 60 (12), 5827-5832.
8. Li, M., Yang, Y., Jiang, H., Gregori, G., Roisman, L., Zheng, F., Ke, B., Qu, D., and Wang, J. (2017). "Retinal Microvascular Network and Microcirculation Assessments in High Myopia". *American journal of ophthalmology*, 174, 56-67.
9. Gao, S.S., Jia, Y., Zhang, M., Su, J.P., Liu, G., Hwang, T. S., Bailey, S. T., and Huang, D. (2016). "Optical Coherence Tomography Angiography". *Investigative ophthalmology & visual science*, 57 (9), 27-36.
10. Arumuganathan, N., Wiest, M.R.J., Toro, M.D., Hamann, T., Fasler, K., and Zweifel, S. A. (2021). "Acute and subacute macular and peripapillary angiographic changes in choroidal and retinal blood flow post-intravitreal injections". *Scientific reports*, 11 (1), 19381.
11. Barash, A., Chui, T.Y.P., Garcia, P., and Rosen, R.B. (2020). "Acute macular and peripapillary angiographic changes with intravitreal injections". *Retina*, 40 (4), 648-656.