

# Ağır Proliferatif Karakterdeki Diyabetik Retinopatili Olgularda İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonunu Takiben Bimanuel Teknikle Pars Plana Vitnektomi

Murat Yolar<sup>1</sup>, Cengiz Aras<sup>1</sup>, Ceyhun Arıcı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Yoğun neovasküler damar ve membranları bulunan florid karakterdeki ağır proliferatif diyabetik retinopatili olgularında intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu takiben bimanuel teknikle yapılan pars plana vitrektomi cerrahisinin anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını irdelemek.

**Yöntem:** Yaşları 23 ile 54 arasında değişen, yoğun neovasküler damarlar ve membranlar yanında değişik miktarlarda VİH gösteren, 7'si kadın, 3'ü erkek 10 diyabetli olgunun 14 gözü çalışmaya alındı. Olgulara cerrahiden 3-7 gün önce 1.25 mg 0.05 ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. Fakik 12 gözden 6'sına cerrahinin başında fakoemülsifikasyon ve in the bag GIL uygulandı. 3'lü girişimle PPV yapıldı; membranlar bir twilight chandelier varlığında bimanuel teknikle soyuldu. Agresif endofotokoagülasyonu takiben bir göz içi tamponu yerleştirildi (5 göz C3F8 / 9 göz silikon yağı). Olgular en az 3 ay takip edildi.

**Bulgular:** Cerrahi öncesi gözlerden 7'si EH, 4'ü 1 mps, biri 3 mps ve ikisi 1/10 görme keskinliğine sahipti. Cerrahi sonrasında gözlerden 10'u 5/200 ya da daha iyi bir görme seviyesine sahip oldu (Başlangıçta görme seviyesi EH olan gözlerde 3/7, EH'den daha iyi olan gözlerde 7/7). Tüm olgularda anatomik başarı sağlandı. Görme seviyesi artmayan olgularda başlıca neden optik atrofi ve büyük damarların fonksiyon göremez durumda oluşuydu. 1 olguda ise cerrahiden bir süre sonra agresif bir rubeozis ve neovasküler glom gelişti.

**Sonuç:** Daha önceki yıllarda ağır kanamalar ve retina yırtıkları nedeniyle başarısız olduğumuz ve cerrahi uygulamaktan kaçındığımız pek çok ileri PDR'li olguda neovaskülarizasyonun baskılanması ve bimanuel tetkik sayesinde tatminkar anatomik ve fonksiyonel sonuçlara ulaşılabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Vitrektomi, diyabetik retinopati, bevacizumab, pars plana vitrektomi

Cerrahpaşa Tıp Derg 2009; 40: 72-76

## *Pars plana vitrectomy using bimanual technique following intravitreal bevacizumab injection for patients suffering severe proliferative diabetic retinopathy*

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the anatomic and functional results of pars plana vitrectomy performed with bimanual technique following intravitreal bevacizumab injection in florid type severe PDR patients with intense neovascular vessel and membrane formation.

**Methods:** 14 eyes of 10 patients, in a group of 7 females and 3 males whose ages ranged from 23 and 54, presenting intense neovascular vessel and membrane formation with various degrees of intravitreal haemorrhage were studied. 1.25 mg of 0.05mL bevacizumab injections were performed 3-7 days before surgery. 6 of the 12 phakic eyes were performed fakoemulsification and IOL implantation in the bag just before the surgery. PPV was performed using three-port vitrectomy approach and membranes were peeled with the help of a twilight chandelier by the bimanual technique. Following aggressive endophotocoagulation, intraocular tampon was inserted (5 eyes C3F8 / 9 eyes silicone oil). Patients were followed up for at least 3 months.

**Results:** 7 patients had preoperative visual acuity of hand movement, 4 patients had a visual acuity of finger counting from 1 meter, 1 patient had a visual acuity of finger counting from 3 meters and 2 patients had a visual acuity of 1/10 respectively. 10 of the patients had a visual acuity measured 5/200 or better after the surgery. (Patients with a pre-operative visual acuity of hand movement were 3/7, and patients with a better visual acuity were 7/7). Anatomic success was achieved in all cases. The cause of failure in patients whom visual acuity did not improve after surgery was attributed to optic atrophy and unfunctionality of large vessels. One of the patients suffered from aggressive rubeosis iridis and neovascular glaucoma postoperatively.

**Conclusion:** Satisfactory anatomic and functional results can be achieved by using bimanual technique and inhibiting neovascularisation in severe PDR patients, whom surgery was avoided and accepted as unsuccessful in recent years because of heavy bleeding and retinal tears.

**Key words:** Vitrectomy, diabetic retinopathy, bevacizumab, pars plana vitrectomy

Cerrahpaşa J Med 2009; 40: 72-76

**Alındığı Tarih:** 17 Eylül 2009

**Yazışma Adresi (Address):** Doç. Dr. Murat Yolar

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Cerrahpaşa

34098 - İstanbul

**e-posta:** muratyolar@yahooocok

**P**roliferatif tip diyabetik retinopatiye (PDR) bağlı komplikasyonlar vitrektomi cerrahisinin en önemli uygulama alanını oluşturur. Bununla birlikte bazı PDR'li olgularda hızlı ilerleyen, şiddetli iskemiye bağlı

doi:10.2399/ctd.09.72

<http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2009v40/s2/a6.pdf>

çok yoğun fibrovasküler membranların geliştiği “florid karakterdeki” nadir bir klinik tablo ortaya çıkar. Bu durum özellikle 40 yaş altı Tip 1 diyabetli olgularda görülür ve agresif olarak tedavi edilmediklerinde oldukça kötü bir prognoz söz konusudur [1,2]. Yoğun neovasküler damarların ve membranların bulunduğu ağır PDR’li bu olgular, cerrahi sırasında ileri membran diseksiyonuna gereksinim duymaları yanında, manipülasyonlar sırasında kolay ve aşırı kanama eğilimi gösterirler. Bu yüzden, cerrahi sırasında komplikasyon oranı yüksektir ve böyle bir cerrahinin anatomik ve fonksiyonel sonuçları, vitrektomi uygulanan diğer diyabetli olgulara oranla daha kötü olur [3]. Zamanla vitrektomi cerrahisinde kullanılmak üzere geliştirilen lens sistemleri, ışık sistemleri ve ışıklı aletler bir elin sadece fundusu aydınlatmak için kullanılması gerekliliğini ortadan kaldırmış ve her iki elin de cerrahi sırasında aktif olarak kullanılabilmesine olanak sağlamıştır [4,5]. Bu gelişme özellikle retina üzerindeki membranların daha kolay ve emniyetli olarak soyulmasına katkıda bulunmuşsa da neovasküler damarların girişimler sırasında kanamasını fazlaca etkilememiştir. Son yıllarda önce intravitreal triamsinolon asetat uygulamalarının neovasküler damarlar üzerindeki olumlu etkilerinin izlenmesi, daha sonra ise vasküler endotelial büyüme faktörlerini inhibe eden intravitreal ajanların eksudatif tipteki senil makula dejeneresanslı olgularda yaygın olarak kullanıma girmesi ve etkili olması; diğer proliferatif retina hastalıkları için de göz hekimlerinin bir beklenti içerisine girmesine neden olmuştur [6-9].

Çalışmamızda yoğun neovasküler damar ve membranları bulunan, florid karakterde proliferatif diyabetik retinopatili 14 olguya intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu takiben bimanuel teknikle pars plana vitrektomi (PPV) cerrahisi uygulanarak, anatomik ve fonksiyonel sonuçları irdelenmiştir.

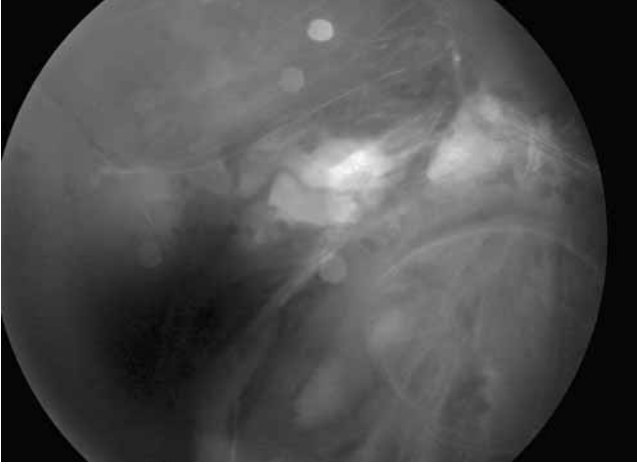
## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaşları 23 ile 54 arasında değişen (ort:  $37.4 \pm 13.1$ ), 7’si kadın, 3’ü erkek toplam 10 olgunun 14 gözü dahil edildi. 14 gözden birisi hariç, diğerlerine daha önce 1 ila 3 seans arasında lazer tedavisi uygulan-

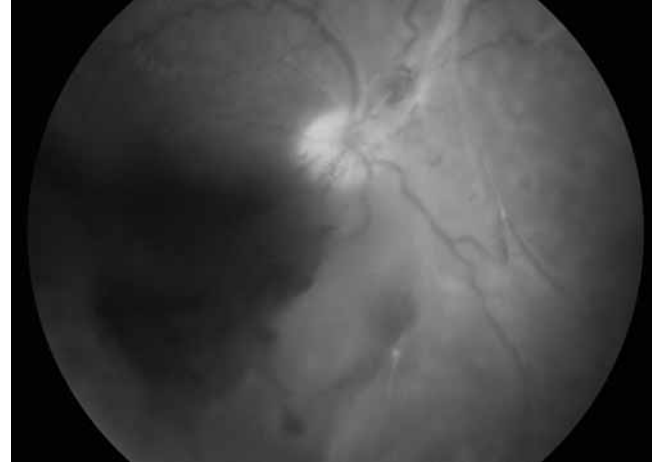
mıştı. Vitrektomi endikasyonu konulduğu zaman, gözlerin tümünde bir miktar vitreus içi kanama yanında, yaygın neovaskülerizasyonlar ve optik disk ile arka kupta retina traksiyonuna yol açan yoğun membranlar bulunmaktaydı. Hastalara yapılacak işlemler izah edilerek, intravitreal enjeksiyon ve pars plana vitrektomi ameliyatı için ayrı ayrı hasta onam belgesi imzalatıldı. Tüm gözlere cerrahi girişiminden 3-7 gün önce intravitreal olarak 1.25 mg / 0.05 ml bevacizumab (Altuzan / Roche) enjekte edildi. Enjeksiyon öncesi görme keskinlikleri 7 gözde el hareketi, 4 gözde 1 metreden parmak sayma, 1 gözde 3 metreden parmak sayma ve 2 gözde 1/10 seviyesindeydi. 6 göze vitrektomiye başlamadan fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanarak, kapsül içine göziçi merceği yerleştirildi. Vitrektomi başlangıcında 3 giriş hazırlanıp, alt temporal kadrandan infüzyon kanülü yerleştirildi. Daha sonra üst kadran sklerasına, limbustan 3.5-4 mm mesafede Eckardt Neptune Stiletto (DORC Co. 1282-2) ile tek seferde 25 gaugelik 2 küçük sklerostomi hazırlanarak, Eckardt Twinlight Chandelier (DORC Co., 3269 MBD-2) bu sklerostomilerden göz içine doğru yerleştirildi. Son olarak lambalar, aralarındaki metal bağlantıdan skleraya dikildi; ayrıca fiber optik kabloları drapeye flasterlenerek sabitlendi. Vitreus temizliğini takiben membranlar gerekli durumlarda bimanuel tekniğe geçilerek soyuldu. Kanama ihtimali olan yerlere endokoter uygulandı. Tüm gözlere agresif endofotokoagülasyonu takiben bir göz içi tamponu yerleştirildi (5 göz C3F8 / 9 göz silikon yağı). Olgular en az 3 ay (ort:  $5.2 \pm 3.7$  ay) takip edildi.

## Bulgular

Intravitreal bevacizumab uygulamasından sonra daha ilk günlerden fundus görünümünde belirgin değişiklikler oldu ve neovasküler damarlar şaşkırtıcı bir biçimde soldu (Şekil 1,2). Cerrahi girişiminden hemen önce tekrar görme keskinlikleri değerlendirildiğinde bazı olgularda kısmi artışlar tespit edildi. Cerrahi sırasında kontrolü güç bir kanama ya da ciddi bir yırtıkla karşılaşmadı. Yapılan cerrahi sonucunda tüm olgularda anatomik başarı sağlandı (Şekil 3). Fonksiyonel olarak 4 gözde vizyon EH’de kalırken, diğer 10 gözde 5/200 ve üzerindeydi (2 göz 5/200, 1 göz 1/10, 5 göz 2/10, 1 göz 3/10, 1 göz 4/10). Görme keskinlikleri el hareketi sevi-

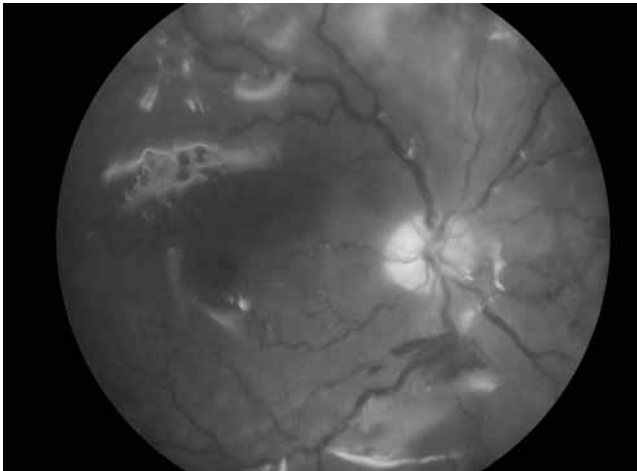


**Şekil 1.** Bir olgumuzun bevacizumab enjeksiyonundan önceki göz dibi görünümü.



**Şekil 2.** Göz dibinin bevacizumab enjeksiyonundan 5 gün sonraki görünümü.

yesinde kalan olguların cerrahiden önceki görmeleri de el hareketi seviyesindeydi ve bu olgularda cerrahi sırasında optik sinir solukluğu ve büyük damarlarda belirgin boşalma izlendi. 1 olguda başlangıçta ambulator viziye ulaşılmasına karşın gelişen rubeozis iridis ve neovasküler glom nedeniyle görme tekrar el hareketi seviyesine düştü.



**Şekil 3.** Aynı olgunun pars plana vitrektomi sonrası göz dibi görünümü.

## Tartışma

Yoğun membran ve aktif neovasküler damarların bulunduğu olgularda tıpkı ileri evre proliferatif vitreoretinopatili olgularda olduğu gibi vitreoretinal cerraha bir

meşdan okuma söz konusudur. Cerrahın ustalığına rağmen, cerrahi manipülasyonların sadece tek elle yapılabildiği böylesi olgularda iatrojenik yırtıklar ve kontrol edilemeyen kanamalar cerrahi içinden çıkılmaz bir hale sokabilir. Vitreoretinal cerrahinin gelişimi sırasında biyomikroskoba monte edilen mercek sistemleri, küçük sklerostomilere veya infüzyon kanülüne monte edilmiş ilave sabit fundus aydınlatma sistemleri ya da spatül, pick gibi enstrümanlara monte edilmiş hareketli aydınlatma sistemlerinin devreye girmesi, iki elle aktif vitreoretinal cerrahi yapılmasına olanak tanımıştır [4,5]. Bu şekilde en zor membranları soymak için bile cerrahlar cesaretlenmişlerdir. Ancak bu yenilikler yoğun neovaskülerizasyon gösteren florid (kırmızı) tipte proliferatif diyabetik retinopati gösteren olgularda cerrahi sırasında ortaya çıkan ciddi kanamaların kontrolünde yetersiz kalmıştır. Son yıllarda, eksudatif tipteki senil makula dejeneresanslarının tedavisi için ortaya çıkan pek çok ajan intravitreal yolla yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ajanların etkili olması retinanın diğer neovaskülerizasyon gösteren hastalıkları için de bir umut olmuştur. Bunların içinden bevacizumab, off-label olmasına karşın etkinliği ve uygulama başına fiyat avantajı nedeniyle yoğun bir ilgi görmektedir. Özellikle diyabetik olgularda ağır makula ödemi tedavisi yanında, rubeozis iridisli olgularda belirgin neovaskülerizasyonu olan olgularda panretinal lazer tedavisine yardımcı olarak ve hafif vitreus içi kanaması olan olgularda resorpsiyonu beklerken rehemorajileri engellemek gibi amaç-

larla kullanılmaktadır [8,10]. Avery ve ark. [9], bevacizumab'ın ranibizumab molekülünden daha büyük olması nedeniyle retinaya daha az penetre olup, PDR'de preretinal bölgedeki neovaskülarizasyonlara daha etkili olacağı ve vitreusta yarılanma ömrünün daha uzun olması gerektiğini öne sürmüştür.

Çalışmamızda cerrahiden 3-7 gün önce intravitreal olarak uygulanan 1.25 mg bevacizumab birkaç gün içerisinde dahi göz içinde belirgin değişikliklere neden oldu ve bazı olgularda cerrahi öncesinde görmede bir miktar artış sağladı. Avery ve ark. [9] Ishikawa ve ark. [12] çalışmalarında enjeksiyon sonrası ciddi fibrozis ve traksiyonel dekolmanda artış gösteren olgular bildirmişlerdir. Bu durum genellikle enjeksiyon sonrası cerrahinin 1 haftadan daha fazla geciktirildiği durumlarda ortaya çıkmıştır. Bizim olgularımıza daha kısa sürede cerrahi uygulandığından, böylesi bir komplikasyon görmedik. Avery ve ark. [9], Chen ve Park [12] Rizzo ve ark. [13], ciddi PDR'li olgularda cerrahi öncesi bevacizumab uygulamasının cerrahi sırasında kanamayı azalttığı, fibrovasküler membranların daha kolay alınabildiğini ve ameliyat süresinin kılmasına karşın komplikasyonların azaldığını bildirmişlerdir. Oshima ve ark. [14], çalışmasında traksiyonel dekolmanlı olgularda bevcizumab enjeksiyonunu takiben mikroinsizyonlardan da vitrektomi uygulanabileceğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda, cerrahi öncesi bevacizumab uygulamasına bimanuel tekniği de ilave ettiğimizden; zorluk derecesi en yüksek olguların dahi üstesinden gelmemiz mümkün oldu. Cerrahi sonrasında gözlerden 10'u 5/200 ya da daha iyi bir görme seviyesine sahip oldu (Başlangıçta görme seviyesi EH olan gözlerde 3/7, EH'den daha iyi olan gözlerde 7/7). Tüm olgularda anatomik başarı sağlandı. Görme seviyesi artmayan olgularda başlıca neden optik atrofi ve büyük damarların fonksiyon göremez durumda oluşuydu. 1 olguda ise cerrahiden bir süre sonra agresif bir rubeozis ve neovasküler glokom gelişti. Bu durum, bevacizumabın rebound etkisi olabileceği ihtimalini akıllara getirdi.

## Sonuç

Yoğun olarak aktif neovasküler damar ve membranlar içeren ağır proliferatif diyabetik retinopatili olgularda, intravitreal bevacizumab enjeksiyonunu takiben bi-

manuel teknikle yapılan pars plana vitrektomi cerrahisinde fibrovasküler membranların soyulmasının kolaylaşması yanında, retina yırtığı ve kontrolü güç kanamaların ortaya çıkma ihtimali azaldığından, daha iyi anatomik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilebilmektedir. Ancak bevacizumab ile ilgili henüz geniş serilerle yapılmış uzun süreli ve kontrollü çalışmaların bulunmadığı ve bu ajanın off-label olarak kullanıldığı da akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Favard C, Guyot-Argenton C, Assouline M, et al. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of florid diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996; 103: 561-574.
2. Lattanzio R, Brancato R, Bandello FM, et al. Florid diabetic retinopathy (FDR): a long-term follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 182-187.
3. Lee MS, Abrams GW. Membrane dissection in proliferative diabetic retinopathy. In: Peyman GA, Meffert SA, Conway MD, Chou F, eds. *Vitreoretinal Surgical Techniques*. London: Martin Dunitz; 2001. p. 251-266.
4. Elliott D, Lee MS, Abrams GW. Proliferative diabetic retinopathy: Principles and techniques of surgical treatment. In: Ryan SJ, Wilkinson CP, eds. *Retina*. China: Elsevier Mosby; 2006. pp. 2413-2449.
5. Avcı R. Proliferatif Diyabetik Retinopatide Vitreoretinal Cerrahi. *Retina "Güncel Tanı ve Tedavi"*. 28. Ulusal Oftalmoloji Kurs Kitabı. Ankara, 2008: 277-287.
6. Karaçorlu M, Özdemir H, Karaçorlu S, Alacalı N. Regression of optic nerve head neovascularization in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal triamcinolone. *International Ophthalmol* 2004; 25: 113-116.
7. Bandello F, Pognuz DR, Piracchio A, Polito A. Intravitreal triamcinolone acetone for florid proliferative diabetic retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 1024-1027.
8. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26: 275-278.
9. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113: 1695-1705.

10. Öncel M. Panretinal photocoagulation combined with bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy. AAO Nov. 9-10, 2007 Retina Subspeciality Day 2007; 166-167.
11. Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, Negi A. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. Eye 2009; 23: 108-111.
12. Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a proliferative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. Retina 2006; 26: 699-700.
13. 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.
14. Oshima Y, Shima C, Wakabayashi S, et al. Microinsizyon vitrectomi surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. Ophthalmol 2009; 116: 927-938.