

UOT 617.736-005.98:616.379-008.64]-08

Əliyeva G.V, Yusubova E.Y.

## DIABETİK MAKULYAR ÖDEMİN İNTRAVİTREAL BEVASİZUMAB (AVASTİN) VƏ LAZER FOTOKOQAQULYASIYA İLƏ BİRGƏ MÜALİCƏSİNİN FUNKSIONAL VƏ ANATOMİK NƏTİCƏLƏRİ.

“OFKO” özəl oftalmoloji klinika, Bakı ş., Azərbaycan

**Açar sözlər:** diabetik makulyar ödem, bevasizumab, lazer fotokoaqulyasiya

Son illər diabetologiyanın və oftalmologiyanın inkişaf etməsinə baxmayaraq makulyar ödem şəkərli diabet xəstələrində mərkəzi görmənin düşməsində əsas səbəb olaraq qalır. Bu patologiya 20 ildən çox diabeti olan xəstələrin 30%-də müşahidə olunur. Torlu qışa damarlarının keçiriciliyinin artması ikincili olaraq struktur dəyişikliklərinə səbəb olur. Torlu qışa damarlarının keçiriciliyinin artmasına səbəb qan-torlu qışa baryerinin pozulmasıdır [1].

DMÖ zamanı aşağıdakı dəyişikliklər müşahidə olunur:

- Torlu qışa qalınlaşmasının foveaya yaxın yerləşməsi
- Ekssudatların olması
- Sistoid makulyar ödemin olması

ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) klinik əhəmiyyətli makulyar ödem (CSME) anlayışını arxa qütb nahiyəsində aşağıdakı dəyişikliklər müşahidə olunduqda aid edirlər:

- Torlu qışanın ödemi makulada və ya ondan 500 mkm aralıda yerləşdikdə,
- Bərk ekssudatlar makulada və ya makuladan 500 mkm aralıda yerləşdikdə,
- Torlu qışanın qalınlaşması 1 Disk Diametrdən çox olduqda və makulada yerləşdikdə,
- KƏMÖ-in fokal və diffuz formaları var. Bu isə fundus flüoressein angiografiyasına əsasən təyin olunur. Fokal makulyar ödem zamanı fundus flüoressein angiografiyada (FFA) fokal sızıntılar (leakage) müşahidə olunur. Bu zaman sızıntılar baş verən mikroanevrizmlərin ətrafında bərk ekssudatların olması xarakterikdir. Ekssudatlar mikroanevrizmlərdən sızan lipoproteinlər nəticəsində əmələ gəlir. Diffuz makulyar ödem isə qan-torlu qışa baryerinin pozulması nəticəsində damarlardan diffuz sızıntı nəticəsində əmələ gəlir [2,3,4,5].

Diabetik makulyar ödemin idarə olunmasına şəkərin qanda tənzimlənməsi, lipid mübadiləsinin və arterial təzyiqin normallaşması, intravitreal müalicə (anti-VEGF agent, triamsinalon asetonid), lazer fotokoaqulyasiyası, cərrahi müdaxilə (pars plana vitrektomiya) aiddir. ETDRS protokolunda klinik əhəmiyyətli makulyar ödem (CSME) zamanı fokal lazer olunan gözlərlə kontrol gözlər arasındakı nəticələr qeyd olunmuşdur. Nəticələrə görə fokal lazer KƏMÖ zamanı görmə itiliyinin kəskin düşməsinin qarşısını alır (50%-ə qədər), görmə itiliyinin artma şansını yüksəldir (ETDRS, 1985). ETDRS protokoluna əsasən müalicə olunmayan gözlərə nisbətən lazer olunan gözlərdə subretinal fibroz daha az hallarda rast gəlinir.

Diabetik makulyar ödemin medikamentoz müalicəsinə triamsinalon asetonidin intravitreal inyeksiyası aiddir [1, 2]. Makulyar ödem zamanı intravitreal triamsinalon asetatın (İVTA) istifadəsi makulyar ödemin nəzərə çarpacaq dərəcədə azalmasına səbəb olur [3]. Hazırda İVTA mono və kombinasiyə şəkildə (fokal və ya grid fotokoaqulyasiya) istifadə olunur. Lakin, xəstələr müdaxilədən öncə fəsadlar haqqında (30-40%) məlumatlandırılmalıdırlar. Fəsadlara gözdaxili təzyiqin artması, 1%-dən az hallarda torlu qışanın qopması, katarakta və endoftalmit aid edilir [6].

VEGF damar keçiriciliyini artırır, bu isə qan-torlu qışa baryerinin pozulmasına səbəb olur və torlu qışa ödemi ilə nəticələnir. Hazırda 3 anti-VEGF agentdən istifadə olunur. Bunlar peqaptanib, ranibizumab və bevasizumabdır [7].

Bevasizumab humanizə olunmuş anticisimdir. VEGF-A-nin bütün izoformalarını blokada edir. 2004-cü ildə FDA-tərəfindən təsdiqlənmiş metastatik kolorektal xərçəng və qlioblastomanın (2009) müalicəsində istifadə olunur [8,9]. 2005-ci ildə 100-dən çox məqalə bevasizumabın oftalmologiyada istifadəsinə dair məlumatla paylaşmışdır. Bevasizumab steril, şəffaf birdəfəlik məhluldür. Venadaxili infuziya üçün 100 mq və 400 mq flakonlarda konservantsız istehsal olunur [10,11].

**Məqsəd.** Şəkərli diabet zamanı klinik əhəmiyyətli makulyar ödemin müalicəsində ilk öncə intravitreal bevasizumabın, sonra isə lazer fotokoaqulyasiyasının makulyar ödemin azalmasında effektivliyinin öyrənilməsi.

**Material və metodlar.** Bu retrospektiv elmi tədqiqatdır. Tədqiqata 2010-cu ilin noyabrından 2011-ci ilin avqust ayınadək “OFKO” oftalmoloji klinikasında qeyri-proliferativ diabetik retinopatiya, klinik əhəmiyyətli makulyar ödem diaqnozu ilə öncə bevasizumab sonra isə fokal lazer fotokoaqulyasiya olunmuş xəstələr daxil edilmişdir. Aparığımız elmi araşdırmaya 9 xəstə (10 göz) daxil edilmişdir. Xəstələrin orta yaş qrupu 50-71 yaş arası olmuşdur. Xəstələrin hamısı endokrinoloqun konsultasiyasında olmuş və onlara II tip şəkərli diabet diaqnozu qoyulmuşdur. Bütün xəstələrə oftalmoloji müayinə aparılmışdır: viziometriya, görmə itiliyi maksimal korreksiya ilə, tonometriya, perimetriya, biomikroskopiya, +78D, +90D və kontakt linza ilə funduskopiya həyata keçirilmişdir.

Arxa qütbün optik koherent tomoqramması OCT\SLO (OTİ, Kanada) vasitəsi ilə həyata keçirilmişdir.

Bütün xəstələrə 1.25 mq (0.05cc) bevasizumab (Avastin, Roche) intravitreal inyeksiyası vurulmuşdur. Bevasizumab əməliyyat otağında, steril şəraitdə 30 Gauge ilə aşağı temporal nahiyəyə, limbdən 4 mm aralı məsafədə yeridilmişdir. İnyeksiyadan sonra antibiotik damcı şəkildə təyin olunmuşdur (hər 2 saatdan bir 6 dəfə). İnyeksiyadan sonra hec bir ağırlaşma qeyd olunmamışdır. Orta hesabla xəstələrə 1.3 dəfə bevasizumab intravitreal inyeksiya olunmuşdur.

Bevasizumabdan 5 gün sonra isə xəstələrə fokal lazer fotokoagulyasiya tətbiq olunmuşdur. Diabetik makula ödeminin fotolazerkoagulyasiyası ETRS tövsiyələrinə əsasən aparılmışdır. Fokal lazer sızımtı olan mikroanevrizmlərdə aparılmışdır (ocaq ölçüsü 50-100 mkm, ekspozisiya 0,05-0,1 saniyə, Ophthasan 532 Eyelite ALCON). Lazerdən sonra bütün xəstələrə qeyri steroid iltihab əleyhinə damcı təyin olunmuşdur.

Intravitreal bevasizumabdan (İVB) 1,4,12, 24-cü həftələrdə bütün xəstələr təkrar müayinədən keçmiş və makulanın mərkəzinin qalınlığı təyin olunmuşdur.

**Nəticələr.** Tədqiqata daxil edilmiş xəstələrin hamısında tam oftalmoloji müayinədən sonra qeyri-proliferativ diabetik retinopatiya, vitreo-makulyar traksiyasız makulyar ödem, klinik əhəmiyyətli diabetik ödem aşkarlanmışdır.

Aparılan müayinə və nəticələrin göstərişinə əsasən intravitreal bevasizumabdan öncə görmə itiliyi maksimal korreksiya ilə (GİMK)  $0,42 \pm 34$ , makulanın mərkəzinin qalınlığı isə (MMQ)  $369 \pm 55$  mkm-ə bərabər olmuşdur. Intravitreal bevasizumab və lazer fotokoagulyasiyadan 4 həftə sonra GİMK  $0,51 \pm 55$ , 12 həftə sonra  $0,64 \pm 34$ , 24 ay sonra isə  $0,59 \pm 65$ -a bərabər olmuşdur. MMQ İVB+LFK-dan 4 həftə sonra  $332 \pm 10$  mkm, 12 həftə sonra  $278 \pm 23$  mkm, 24 həftə sonra isə  $290 \pm 34$  mkm-ə bərabər olmuşdur. Nəticələr 1-ci və 2-ci cədvəldə göstərilmişdir.

Cədvəl 1.

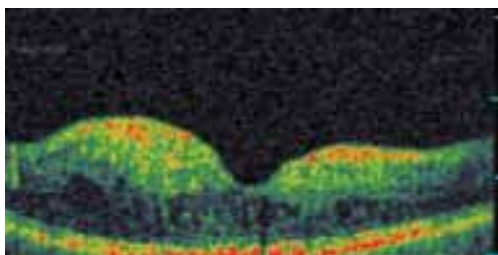
**İntravitreal bevasizumab + lazer fotokoagulyasiyadan sonra görmə itiliyinin maksimal korreksiya ilə müxtəlif dövrlərdə göstəriciləri**

GİMK İVB+LFK-dan öncə	İVB+LFK-dan 4 həftə sonra GİMK	İVB+LFK-dan 12 həftə sonra GİMK	İVB+LFK-dan 24 həftə sonra GİMK
$0,42 \pm 34$	$0,51 \pm 55$	$0,64 \pm 34$	$0,59 \pm 65$

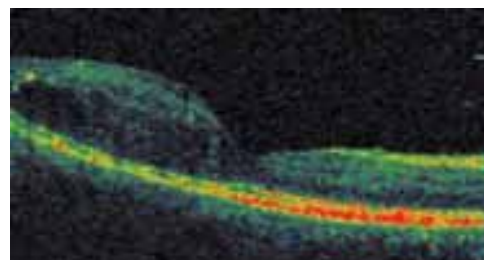
Cədvəl 2.

**İntravitreal bevasizumab + lazer fotokoagulyasiyadan sonra makulanın mərkəzinin qalınlığının müxtəlif dövrlərdə göstəriciləri**

MMQ İVB +LFK-dan öncə	MMQ İVB+LFK-dan 4 həftə sonra	MMQ İVB+LFK-dan 12 həftə sonra	MMQ İVB+LFK-dan 24 həftə sonra
$369 \pm 51$ mkm	$332 \pm 23$ mkm	$278 \pm 55$ mkm	$290 \pm 21$ mkm



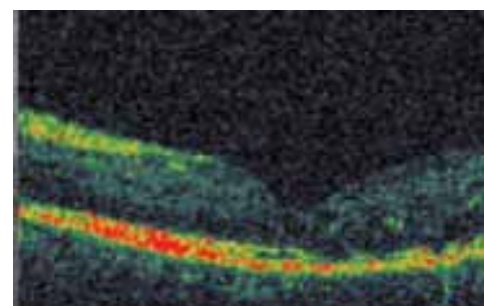
Şəkil 1. İVB+LFK- dan öncə OKT



Şəkil 2. İVB+LFK –dan 12 həftə sonra OKT. GİMK 0.8 ,MMQ 190 mkm-dir



Şəkil 3.İVB +LFK-dan 24 həftə sonra OKT və fundus şəkil. GİMK 1.0 MMQ 156mkm-dir



**Kliniki müşahidəmizi təqdim etmək istərdik.**

59 yaşlı xəstə H.L. klinikamıza müraciət edərkən sağ gözdə görməsinin 5 ay müddətində zəifləməsindən şikayət edirdi. Anamnezdə 5 ildir şəkərli diabet qeyd olunmuşdu. Müayinə edərkən OD (sağ gözdə) GİMK-0.4, OS-0.9 olmuşdur. OD – qeyri proliferativ diabetik retinopatiya, klinik əhəmiyyətli makulyar ödem diaqnozu qoyulmuşdur. OKT zamanı diffuz makulyar ödem müşahidə olunmuşdur və MMQ isə 250 mkm-dir. Xəstəyə öncə İVB və 4 gün sonra isə fokal lazer olunmuşdur. Müşahidələri təqdim edirik (Şəkil 1,2,3)

**Müzakirə.** Hazırkı işdə diabetik makula ödemi zamanı istifadə edilmiş kombinə müalicə metodundan istifadə etməklə makulanın funksional və anatomik göstəriciləri öyrənilmişdir. Müxtəlif ədəbiyyatlarda kombinə müalicə üsulunda makulanın qalınlığının azalmasının daha effektiv və uzunmüddətli olması qeyd olunmuşdur.

ETDRS diabetik ödem zamanı tövsiyyə etdiyi lazer fotokoagulyasiyasının mono şəkildə tətbiq olunması qeyri-qənaətbəxş nəticələr verdiyinə görə kombinə müalicə üsullarının meydana çıxmasına səbəb olmuşdur. Müxtəlif müəlliflər kombinə müalicədə ilkin olaraq medikamentoz müalicə və sonradan lazer fotokoagulyasiyanı istifadə etməklə tədqiqatlar aparmışdılar [12,13]. Müəlliflərin fikrincə, bu zaman ilk olaraq makulanın qalınlığı azalır və lazer enerjisi tor qişanın xarici qatlarına daha yaxşı çatır və mikroanevrizmlər koagulyasiya olunur.

Bizim apardığımız retrospektiv tədqiqatın nəticələrinə görə klinik əhəmiyyətli makulyar ödem zamanı intravitreal bevasizumab və fokal lazer fotokoagulyasiyanın istifadəsinədən sonra gözün funksional və anatomik quruluşunda müsbət dəyişiklik qeyd olunmuşdur. 6 aylıq müşahidə müddətində GİMK 12-ci ayda müşahidə olunmuşdur. Beləliklə, ilk əvvəl intravitreal bevasizumabın yeridilməsi və sonra lazer fotokoagulyasiyanın olunması klinik əhəmiyyətli makulyar ödemin müalicəsində effektiv hesab oluna bilər.

**ƏDƏBİYYAT**

1. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema // Am.J.Ophthalmol., 2006.,142, p.961-969.
2. V.Gupta, A.Gupta, MR Dogra.Diabetic retinopathy Atlas and text 2007.
3. Albert DM, Jakobiec FA. Principles and Practice of Ophthalmology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. p. 803-29
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology., Jul 1987, 94(7), p.761-74.
5. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22 // Arch Ophthalmol., Sep 1996, 114(9), p.1079-84.
6. Jonas JB, Martus P, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I. Predictive factors for visual acuity after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema // Arch Ophthalmol., Oct 2005,123(10), p.1338-43.
7. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders // N Engl J Med. Dec 1 1994, 331(22), p.1480.
8. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema // Ophthalmology, Oct., 2005, 112(10), p.1747-57.
9. Gillies Mc,Sutter FK,Simpson JM, Larsson J,Ali H,Zhu M. Intravitreal triamcinalone for refractory diabetic macular edema-two year results of double-masked ,placebo controlled randomized clinical trial. 2006:113:1533-1538
10. Chun DW,Heiser JS,Topping TM,DukerJS. A pilot study of multiple intravitreal injection of ranibizumab in patients with center involving clinically significant diabetic macular edema.2006:113:1706-1712
11. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350:2335-42.
12. Lee C.M.,Olk R.J. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema –long term visual results.Ophthalmology. 2007.114(12)2162-2167
13. Soo Jeong Lee, Ei Tae Kim, and Yeon Sung Moon Intravitreal Bevacizumab Alone versus Combined with Macular Photocoagulation in Diabetic Macular Edema., Korean J Ophthalmol. 2011 October; 25(5): 299-304.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И АНАТОМИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИИ БЕВАЦИЗУМАБА (АВАСТИН) И ФОТОЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ

*Офтальмологическая клиника "ОФКО", г.Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** диабетический макулярный отек, бевацизумаб, фотолазеркоагуляция

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Эффективность лечения клинически значимого отека интравитреальной инъекции бевацизумаба и лазер фотокоагуляции.

**Материалы и методы.** Изучены данные о толщине центральной части макулы с помощью ОКТ и максимальной коррекцией остроты зрения у 9-ти больных с диабетическим макулярным отеком. Всем пациентом сначала была сделана интравитреальная инъекция бевацизумаба, а через 4 дня фокально.

**Результаты.** Проведенные исследования показали, что после комбинированного метода лечения в течение 6-ти месяцев улучшилась острота зрения (с  $0.42 \pm 34$  до  $0.59 \pm 65$ ) и уменьшилась толщина макулы (с  $369 \pm 51$  до  $290 \pm 21$  мкм),

Aliyeva G.V., Yusubova E.Y.

## FUNCTIONAL AND ANATOMIC OUTCOMES IN DIABETIC MACULAR EDEMA AFTER COMBINED INTRAVITREAL BEVACIZUMAB (AVASTIN) AND LASER PHOTOCOAGULATION TREATMENT

*"OFKO" ophthalmic clinic*

**Key words:** diabetic macular edema, bevacizumab, laser photocoagulation

### SUMMARY

**Purpose.** To present the anatomical and functional changes after intravitreal bevacizumab (Avastin) and laser photocoagulation in diabetic macular edema.

**Materials and methods.** The study included 10 eyes with clinically significant of macular edema. We compared the examination findings of patients with CSME before and after intravitreal bevacizumab and focal laser photocoagulation therapy at 6 month.

**Results.** Patients received a mean 1.3 bevacizumab injection and focal laser photocoagulation. the best corrected visual acuity increased from  $\pm 0.42$  to  $\pm 0.59$  at 6 month. The CMT decreased from baseline  $369 \pm 55$  mkm to  $290 \pm 34$  mkm at 6 month.

**Conclusion.** Intravitreal therapy using bevacizumab and focal laser photocoagulation appears to be an effective primary therapy.

### Korrespondensiya üçün:

Əliyeva Günay Vidadi qızı, "OFKO" özəl oftalmoloji klinikanın həkim-oftalmoloqu  
Yusubova Elvira Yunis qızı, "OFKO" özəl oftalmoloji klinikanın həkim-oftalmoloqu

Ünvan: AZ-1100, Bakı ş., Mətbuat pr.-29

Tel.: (+994 12) 539-51-72

E-mail: guna.a@mail.ru