

Göz içi enjeksiyonların epidemiyolojisi

Murat Küçükevcilioğlu (*), Ali Hakan Durukan (*), Rıza Güngör (*), Fazıl Cüneyt Erdurman (*), Tarkan Mumcuoğlu (*), Volkan Hürmeriç (*), Güngör Sobacı (*), Mehmet Zeki Bayraktar (*)

ÖZET

Ödem veya neovaskülarizasyonla seyreden retinal hastalık nedeniyle göz içi ilaç enjeksiyonu uygulanan 1010 hastanın demografik özellikleri, enjeksiyon sayıları ve komplikasyonlarla ilgili bilgiler retrospektif olarak incelendi. Dört ana hasta grubu için sonuçlar ayrı ayrı değerlendirildi. Toplam hasta sayısı, ortalama yaş, kadın/erkek oranı, tek göz için ortalama enjeksiyon sayısı ve en sık uygulanan ilaç sırasıyla yaş tip yaşa bağımlı maküla dejenerasyonu için 432 hasta, 58.9 yıl, 1.4, 3 ± 1.2 ve %76 bevakizumab enjeksiyonu olarak belirlenirken, diyabetik retinopati için 399 hasta, 50.4 yıl, 1.1, 3 ± 1.5 ve %68 bevakizumab enjeksiyonu, ven tıkanıklığı için 33 hasta, 51.3 yıl, 0.8, 3 ± 1.1 ve %66 bevakizumab enjeksiyonu ve üveit (17 Behçet, 35 Behçet dışı) için ise 52 hasta, 33 yıl, 1.1, 3 ± 1.6 ve %64 triamsinolon asetonid enjeksiyonu olarak belirlendi. Doksan dört hastaya ise diğer endikasyonlar nedeniyle göz içi enjeksiyon uygulanmıştı. Tüm enjeksiyonlar incelendiğinde komplikasyon olarak iki hastada intravitreal hemoraji (bevakizumab), dört hastada göz içi basınç yüksekliği (triamsinolon asetonid), iki hastada beşinci aydan sonra gelişen katarakt (triamsinolon asetonid) tespit edildi. Standart rehberler doğrultusunda yapılan göz içi enjeksiyonlar ile komplikasyon oranı ciddi şekilde azaltılabilmektedir. Ancak hastaların komplikasyonlarından bilgilendirilmesi ve komplikasyon gelişimini arttıracı ek göz patolojileri yönünden detaylı muayenesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: anti-VEGF, göz içi enjeksiyon, triamsinolon asetonid

SUMMARY

Epidemiology of intraocular injections

Demographic characteristics, number of injections and data about complications in 1010 patients who were performed intraocular injection due to retinal diseases resulting from neovascularization or edema were retrospectively evaluated. Results of 4 major groups of patients were evaluated separately. Total number of patients, mean age, ratio of female to male, mean number of injections for single eye and the most commonly administered drug were 432 patients, 58.9 years, 1.4, 3 ± 1.2 and bevacizumab (76%), respectively, in wet type age-related macular degeneration, while these numbers were 399 patients, 50.4 years, 1.1, 3 ± 1.5 and bevacizumab (68%) for diabetic retinopathy, 33 patients, 51.3 years, 0.8, 3 ± 1.1 and bevacizumab (66%) for retinal vein occlusion, and 52 patients (17 Behcet and 35 non-Behcet), 33 years, 1.1, 3 ± 1.6 and triamcinolone acetonide (64%) for uveitis. Ninety four patients underwent intraocular injection for other indications. Injection related complications for all groups were intravitreal hemorrhage in two patients (bevacizumab), intraocular pressure elevation in 4 patients (triamcinolone acetonide) and cataract in two patients developing after five months (triamcinolone acetonide). A substantial decrease in complication rates may be achieved with intraocular injections performed in accordance with the standart guidelines. However patients should be informed about possible complications and examined thoroughly for additional ophthalmic pathologies that may increase the risk of complication occurrence.

Key words: anti-VEGF, intraocular injection, triamcinolone acetonide

*GATF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Bu çalışma, Türk Oftalmoloji Derneği 42. Ulusal Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur

Aynı basım isteği: Dr. Murat Küçükevcilioğlu, GATF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Etilik-06018, Ankara

E-mail: doctorminik@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 14.07.2010 • **Kabul tarihi:** 29.06.2011

Giriş

Göz içi ilaç enjeksiyonları özellikle arka segment hastalıkları için sıkça kullanılan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Günümüzde birçok neovasküler, ödematöz veya inflamatuvar (enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz) arka segment hastalıklarında güvenli bir şekilde uygulanmaktadır (1). Bu grupta önemli bir yer tutan kortikosteroidler başta triamsinolon asetonid (TA) olmak üzere ilk olarak antiinflamatuvar etkileri için kullanılırken, sonrasında antianjiyogenik ve antiödem etkilerinin de fark edilmesi ile yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) ve diyabetik retinopati (DRP) gibi ödem ve neovaskülarizasyonla giden hastalıklarda da uygulama alanı bulmuştur (2-4). Anjiyogenezde önemli bir rolü olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) keşfinden sonra, anti-VEGF ajanlar bu endikasyonlarda sık başvurulan tedavi şekli olmuştur (5,6). Anjiyogenezde primer sorumlu tutulan VEGF-A izoformudur (7). Klinikte en sık kullanılan anti-VEGF ajanlardan bevakizumab (Avastin, Genentech) insanlaştırılmış monoklonal VEGF antikorudur. Pegaptanib sodyum (Macugen, OSI/Eyetech, Pfizer) ise RNA aptameri olup, selektif VEGF-165 inhibitörüdür ve ranibizumab (Lucentis, Genentech) VEGF-A'nın tüm izoformlarını inhibe eden insanlaştırılmış monoklonal antikordur. Söz konusu hastalıklarda ciddi faydalar sağlamaları yanında, başta göz içi basınç (GİB) yüksekliği, katarakt, endoftalmi ve retina dekolmanı olmak üzere çeşitli komplikasyonlara neden olabilirler (8).

Bu retrospektif çalışmada 19 aylık bir süre boyunca yaş tip YBMD, DRP ve ven tıkanıklıkları başta olmak üzere ödem ve neovaskülarizasyonla seyreden retinokoroidal hastalıklarda uygulanan göz içi enjeksiyonların (TA ve anti-VEGF) epidemiyolojik özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Kasım 2006 ile Haziran 2008 arasında yaş tip YBMD, DRP (maküler ödem, neovaskülarizasyon), santral retinal ven ve ven dal tıkanıklığı (maküler ödem, neovaskülarizasyon), posteriyör üveit (vaskülit, maküler ödem), psödo-fakik kistoid maküler ödem tanıları başta olmak üzere göz içi TA veya anti-VEGF enjeksiyon kararı alınan 1010 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi (Tablo I). Göz içi TA (20 mg) ve anti-VEGF (bevakizumab 1.5 mg, pegaptanib sodyum 0.3 mg, ranibizumab 0.3 mg) enjeksiyonları bilgilendirilmiş hasta rıza formunun imzalatılmasını takiben ameliyathanede belirtilen şekilde uygulandı. Proparacaine (%0.05) ile yapılan lokal anestezi sonrası povidon iyod (%10) ile göz çevresi silindi. Kapak spekulumu takıldıktan sonra kornea yüzeyi ile temas en az olacak şekilde steril betadin (%5) solüsyonu konjonktival kese içinde en az 30 saniye bekletildi ve sonrasında yıkandı. Pergel yardımıyla fakik hastalarda limbustan 3.5 mm mesafeden, psödo-fakik hastalarda ise 3 mm mesafeden 30 Gauge iğne ile enjeksiyon uygulandı. Göze antibiyotikli damla damlatıldı ve oftalmoskop ile retinal perfüzyon kontrol edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalara topikal antibiyotik tedavisini 1 hafta kullanması önerildi. Enjeksiyon sonrası kontroller 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve sonrasında birer aylık aralıklarla gerçekleştirildi. Her enjeksiyondan sonra en az 3 ay takip süresi olan hastaların yaş, cinsiyet, endikasyon, enjeksiyon sayıları ve komplikasyonları hakkında bilgiler toplandı.

Bulgular

On dokuz aylık süre içinde göz içi TA veya anti-VEGF enjeksiyon uygulanan toplam 1010 hasta mevcuttu. Göz içi enjeksiyon endikasyonları Tablo I'de görülmektedir. Tüm hasta grubu için kadın/erkek oranı 1.2, ortalama takip süresi 12 ay ve göz başına ortalama enjeksiyon sayısı 3 ± 1.35 idi. Tüm endikasyonlar için en sık uygulama bevakizumab enjeksiyonuydu (%69) ve sırasıyla TA (%24), pegaptanib sodyum (%6) ve ranibizumab (%1) enjeksiyonları takip etmekteydi.

Tablo I. Göz içi enjeksiyon endikasyonları

| Endikasyon | Hasta sayısı |
|---|--------------|
| Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu | 432 |
| Diyabetik retinopati | 399 |
| Üveit | 52 |
| Ven tıkanıklığı | 33 |
| Diğer (Psödo-fakik kistoid maküler ödem, anjiyoid streak, v.b.) | 94 |
| Toplam | 1010 |

Yaş tip YBMD olan 432 hasta için ortalama yaş 58.9 yıl, kadın/erkek oranı 1.4 ve tek göz için ortalama enjeksiyon sayısı 3 ± 1.2 idi. Bu endikasyonda en sık uygulama bevakizumab enjeksiyonuydu (%76) ve sırasıyla TA (%11), pegaptanib sodyum (%12) ve ranibizumab (%1) enjeksiyonları takip etmekteydi. DRP'si olan 399 hasta için ortalama yaş 50.4 yıl, kadın/erkek oranı 1.1 ve tek göz için ortalama enjeksiyon sayısı 3 ± 1.5 idi. Bu endikasyonda en sık uygulama bevakizumab enjeksiyonuydu (%68) ve bunu sırasıyla TA (%30) ve pegaptanib sodyum (%2) enjeksiyonları takip etmekteydi. Santral retinal ven ve ven dal tıkanıklıkları olan toplam 33 hasta için ortalama yaş 51.3 yıl, kadın/erkek oranı 0.8 ve tek göz için ortalama enjeksiyon sayısı 3 ± 1.1 idi. Bu endikasyonda en sık uygulama bevakizumab enjeksiyonuydu (%66) ve bunu TA (%34) enjeksiyonu takip etmekteydi. Üveit grubundaki toplam 52 hasta (17 Behçet, 35 Behçet dışı) için ortalama yaş 33 yıl, kadın/erkek oranı 1.1 ve tek göz için ortalama enjeksiyon sayısı 3 ± 1.6 idi. Bu endikasyonda en sık uygulama TA enjeksiyonuydu (%64) ve bunu sırasıyla bevakizumab (%25) ve pegaptanib sodyum (%1) enjeksiyonları takip etmekteydi (Tablo II).

Enjeksiyon sonrası komplikasyonlara bakıldığında ise, intravitreal hemoraji gelişen iki hastadan (%0.19) birisi yaş tip YBMD grubundan, diğeri ise DRP grubundandı ve iki hastaya da bevakizumab enjeksiyonu uygulanmıştı. Göz içi basınç yüksekliği (GİB) saptanan 4 hastadan üçü (%0.39) üveit grubundan, diğeri ise DRP grubundandı ve dört hastaya da TA enjeksiyonu uygulanmıştı. İki hastada GİB yüksekliği gerilerken, 2 hastada medikal tedavi ile kontrol altına alındı. Beşinci aydan sonra katarakt geliştiği gözlenen iki (%0.19) hasta da üveit grubundandı ve TA enjeksiyonu uygulanmıştı. Toplamda komplikasyon oranı %0.79 olarak bulundu ve ciddi bir sistemik komplikasyona rastlanmadı (Tablo III).

Tartışma

Yaş tip YBMD olgularında başlangıçta göz içi steroid enjeksiyonları ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmesine rağmen, anti-VEGF ajanların oftalmoloji pratiğine girmesi ile enjeksiyon uygulamalarının büyük bir kısmını bu ajanlar oluşturmaya başlamıştır (9,10). Bu çalışmada da anti-VEGF ajanlar yaş tip YBMD için enjeksiyon uygulamalarının %89'unu oluşturmaktaydı. Bu ajanların uzun dönem etkinlik ve güvenilirliği hakkında halen kesin kaniye varılamamıştır. Uygulama sıklığı da hastadan hastaya ve merkezden merkeze göre değişmektedir (11). Bu çalışmada hem TA, hem de anti-VEGF ajanların enjeksiyonları birlikte değerlendirildiğinden genel enjeksiyon sıklığı açısından karşılaştırma yapılabilecek literatür bulun-

Tablo II. En sık göz içi enjeksiyon uygulama endikasyonlarına ait demografik bilgiler

| Demografik bilgiler | Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu | Diyabetik retinopati | Ven tıkanıklığı | Üveit |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------|
| Hasta sayısı | 432 | 399 | 33 | 52 |
| Yaş ortalaması | 58.9 | 50.4 | 51.3 | 33 |
| Kadın/Erkek | 1.4 | 1.1 | 0.8 | 1.1 |
| Ortalama enjeksiyon sayısı | 3±1.2 | 3±1.5 | 3±1.1 | 3±1.6 |
| En sık uygulama | Bevakizumab (%76) | Bevakizumab (%68) | Bevakizumab (%68) | Triamsinolon asetonid (%64) |
| Ortalama takip süresi | 12 ay | 12 ay | 12 ay | 12 ay |

Tablo III. Göz içi enjeksiyona bağlı komplikasyonlar

| Komplikasyon | Sayı | % |
|-----------------------------|------|------|
| İntravitreal hemoraji | 2 | 0.19 |
| Göz içi basınç yüksekliliği | 4 | 0.39 |
| Katarakt | 2 | 0.19 |
| Toplam | 8 | 0.79 |

mamaktadır. Arevalo ve ark. göz içi bevakizumab enjeksiyonu yapılan olguları kapsayan, 12 ay takip süreli çalışmalarında ortalama enjeksiyon sıklığını 3.5 olarak bildirmişlerdir (12). Rich ve ark. ise 4 aylık kısa takip süreli çalışmalarında ortalama enjeksiyon sıklığını 2.3 olarak bildirmişler, ciddi oküler veya sistemik komplikasyona rastlamamışlardır (13). Bu çalışmada ise uygulamaların %76'sını bevakizumab enjeksiyonu oluşturmaktaydı ve ortalama enjeksiyon sıklığı 3 civarındaydı.

Arevalo ve ark. diffüz diyabetik maküler ödemli olguların 24 aylık takibini kapsayan çalışmalarında bevakizumab için ortalama enjeksiyon sıklığını 5.8 olarak bildirmişlerdir (14). Kook ve ark. diffüz diyabetik maküla ödemi olan 126 hastanın 12 aylık takibinde hastaların %48'inde en az 3 kez enjeksiyon uygulandığını bildirmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda ise DRP grubunda en sık uygulama bevakizumab (%68) enjeksiyonuydu ve ortalama enjeksiyon sıklığı 3 idi. Takip sürelerinin farklı olması, diğer anti-VEGF ajanların ve TA enjeksiyonunun birlikte değerlendirilmesi bu çalışmadaki ortalama enjeksiyon sıklığının daha düşük olmasının sebebi olabilir.

Lynch ve Cheng'in bevakizumab için yaptığı meta-analizde 3500 olguda en çok enjeksiyon uygulamasının YBMD ve DRP grubunda olduğu tespit edilmiştir (16). Aynı çalışmada 7133 enjeksiyon incelendiğinde komplikasyon oranının %0.21 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da en sık endikasyonlar yaş tip YBMD ve DRP (%82) idi ve en sık başvurulan uygulama bevakizumab enjeksiyonuydu. Krebs ve ark.nın yaptığı bir çalışmada erken ve geç yaş tip YBMD olan

hastalar 6 ay takip edilmiş ve herhangi bir enjeksiyon komplikasyonuna rastlanmamıştır (17). Bizim çalışmamızda ise 12 aylık takipte komplikasyon oranını %0.79 olarak buldu. Wong ve ark. başta yaş tip YBMD, vasküler tıkaçıcı hastalık ve diyabetik maküler ödem tanıları olmak üzere toplam 578 enjeksiyonu gözden geçirmişler ve YBMD grubunda %5 oranında retina pigment epitel yırtığına rastlamışlardır (18). Bizim çalışmamızda ise 432 hastadan oluşan YBMD grubunda pigment epitel yırtığına rastlanmadı. Mercado ve ark.nın yaptığı bir çalışmada üç hastada endoftalmi, bir hastada vitreus hemorajisi, bir hastada yırtıklı retina dekolmanı bildirilmiş ve sistemik komplikasyona rastlanmamıştır (19). Jonas ve ark.nın yaptığı benzer çalışmada, TA ve bevakizumab enjeksiyonu uygulanan 5403 hastanın verileri tarandığında herhangi bir sistemik komplikasyona rastlanmazken, iki hastada endoftalmi, iki hastada vitreus bulanıklığı, bir hastada retina dekolmanı, üç hastada katarakt geliştiği görülmüş ve toplamda komplikasyon oranı %0.15 olarak bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda ise iki hastada intravitreal hemoraji, dört hastada GİB yüksekliği, iki hastada beşinci aydan sonra gelişen katarakt dışında ciddi bir sistemik komplikasyona rastlanmadı.

Günümüzde sık kullanılan bir yöntem olan göz içi enjeksiyon uygulamalarına bağlı komplikasyon oranları enjeksiyon tekniğinde sabit rehberlerin oluşturulması sayesinde düşük seviyelerde tutulabilmektedir (21). Ancak hastalar enjeksiyon öncesi oluşabilecek komplikasyonlar yönünden bilgilendirilmeli ve komplikasyon gelişme riskini artıran ek göz patolojileri yönünden detaylı olarak muayene edilmelidir.

Kaynaklar

1. Jager RD, Aiello LP, Patel SC. Risks of intravitreal injection: A comprehensive review. *Retina* 2004; 24: 676-698.
2. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular

- degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 667-673.
3. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-927.
 4. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 24-27.
 5. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007; 47: 117-137.
 6. Ruckman J, Green LS, Beeson J, et al. 2-fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF165). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem* 1998; 273: 20556-20567.
 7. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: 1358-1366.
 8. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 178-183.
 9. Jonas JB, Akkoyun I, Budde WM, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 218-222.
 10. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000; 20: 244-250.
 11. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: Applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 627-637.
 12. Arevalo JF, Fromow GJ, Sanchez JG, et al. Primary intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of Pan-American Collaborative Retina Study Group at 12 months follow-up. *Retina* 2008; 28: 1387-1394.
 13. Rich RM, Rosenfeld PJ, Pualiafito CA, et al. Short term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 495-511.
 14. Arevalo JF, Sanches JG, Wu L, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009; 116: 1488-1497.
 15. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008; 28: 1053-1060.
 16. Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 614-625.
 17. Krebs I, Lie S, Stolba U. Efficacy of intravitreal bevacizumab therapy for early and advanced age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 611-617.
 18. Wong LJ, Desai RU, Jain A, et al. Surveillance for potential adverse events associated with the use of intravitreal bevacizumab for retinal and choroidal vascular disease. *Retina* 2008; 28: 1151-1158.
 19. Quiroz-Mercado H, Ustariz-González O, Martinez-Castellanos MA, Covarrubias P, Dominguez F, Sanchez-Huerta V. Our experience after 1765 intravitreal injections of bevacizumab. *Semin Ophthalmol* 2007; 22: 109-125.
 20. Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab. *Eye* 2008; 22: 590-591.
 21. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004; 24: 13-19.