

Profilaktik Antiglokomatöz Tedavinin 0.1 ml İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Sonrası Göz İçi Basıncına Kısa Dönem Etkisi

Short-Term Effect of Prophylactic Antiglaucoma Medication on Intraocular Pressure after 0.1ml Intravitreal Bevacizumab Injections

Özge Pınar AKARSU¹, Dilek GÜVEN², Cemile ÜÇGÜL ATILGAN³, Saniye ÜKE UZUN¹

ÖZ

Amaç: İntravitreal Bevacizumab (IVB) öncesi profilaktik olarak kullanılan timolol, timolol-dorzolamid ve timolol-brimonidin içermeyen topikal ilaçların, kısa dönemde göz içi basıncı (GİB) artışının önlenmesindeki etkinliklerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Senil maküla dejenerasyonuna sekonder olmayan koroidal neovaskülarizasyon (NV), maküla ödemi veya retinal NV sebebiyle 2.5 mg IVB uygulanan, glokom hastalığı bulunmayan 64 hastanın; geliş anında; suni gözyaşı (Grup A: plasebo grubu), timolol (Grup B), timolol-dorzolamid (Grup C) veya timolol-brimonidin (Grup D) damlatıldıktan 1 saat sonra; IVB uygulandıktan 30 dakika ve 90 dakika sonra GİB ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Belirtilen sıraya göre ortalama GİB değerleri; Grup A (n=10) için 16.2/15.5/17.8/16.2 mmHg, Grup B (n=16) için 16.2/13.8/16.6/14.7 mmHg, Grup C (n=23) için 16.1/13.5/17.5/15.3 mmHg ve Grup D (n=15) için 14.9/13.8/13.7/13.1 mmHg bulundu. Medyan GİB değerleri; Grup A (n=10) için 15.50/16.50/19.00/16.00 mmHg, Grup B (n=16) için 16.00/14.50/16.50/15.00 mmHg, Grup C (n=23) 16.00/13.00/17.00/15.00 mmHg ve Grup D için 14.00/13.00/13.00/11.00 mmHg bulundu. Kesitsel GİB değerleri ve bu değerler arasındaki farklara göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Antiglokomatöz damla sonrası, B ve C Gruplarındaki GİB düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). İntravitreal enjeksiyon sonrası en yüksek GİB iki hastada 26 mmHg idi.

Tartışma: Tedavi ve kontrol gruplarında intravitreal enjeksiyon sonrası GİB artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı göz önünde tutularak maküla ödemi veya senil maküla dejenerasyonuna bağlı olmayan neovaskülarizasyon için uygulanan 0.1 ml (2.5 mg) IVB enjeksiyonundan önce, antiglokomatöz damlaların (timolol veya kombinasyon formları) profilaktik olarak kullanımı gerekli bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Antiglokomatöz tedavi, göz içi basıncı, intravitreal enjeksiyon, profilaksi.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of timolol, timolol-dorzolamide and timolol-brimonidine drops used prophylactically before IVB on the prevention of IOP rise.

Materials and Methods: Sixty four non-glaucomatous patients received 2.5 mg IVB for choroidal neovascularisation (NV) not secondary to senile macular degeneration, macular edema or retinal NV IOP measurement at arrival, 1 hour after instillation of artificial eye drop (Group A-placebo group), timolol (Group B), timolol-dorzolamide (Group C) or timolol-brimonidine drops (Group D), 30 minutes and 90 minutes after IVB.

Results: Mean IOP values were 16.2/15.5/17.8/16.2 mmHg for Group A (n=10), 16.2/13.8/16.6/14.7 for Group B (n=16), 16.1/13.5/17.5/15.3 for Group C (n=23) and 14.9/13.8/13.7/13.1 for Group D (n=15) respectively. Median IOP values were 15.50/16.50/19.00/16.00 mmHg for Group A (n=10), 16.00/14.50/16.50/15.00 for Group B (n=16), 16.00/13.00/17.00/15.00 for Group C (n=23) and 14.00/13.00/13.00/11.00 for Group D (n=15). There was no statistically significant difference between groups with respect to either cross-sectional IOP values or differences between these values (p>0.05). In Groups B and C, IOP decrease after antiglaucoma drops was statistically significant (p<0.05). Highest post-injection IOP was 26 mmHg in two patients.

Conclusion: Prophylactic use of anti-glaucoma drops (timolol or combination forms) was found to be unnecessary before intravitreal injection of 0.1 ml (2.5 mg) bevacizumab for macular edema or neovascularisation not related to senile macular degeneration since postinjection intraocular pressure increases were statistically insignificant among treatment and control groups.

Key Words: Antiglaucoma medication, intraocular pressure, intravitreal injection, prophylaxis.

- 1- M.D. Asistant, Şişli Etfal Training and Research Hospital, 1st Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
AKARSU O.P., akarsupinar@yahoo.com
UZUN U.S., sukeuzun@gmail.com
- 2- M.D. Associate Professor, Şişli Etfal Training and Research Hospital, 1st Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
GUVEN D., dkguven@hotmail.com
- 3- M.D. Şişli Etfal Training and Research Hospital, 1st Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
UCGUL ATILGAN C., cemileucgul@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 01.01.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 16.11.2012
Ret-Vit 2013;21:48-51

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Asistant,
Özge Pınar AKARSU
Şişli Etfal Training and Research Hospital, 1st Eye Clinic,
İstanbul/TURKEY

Phone: +90 212 231 22 09
E-Mail: akarsupinar@yahoo.com

GİRİŞ

İntravitreal enjeksiyonlar, çeşitli vitreoretinal hastalıkların tedavisinde giderek daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Triamsinolon asetonid, pegaptanib, ranibizumab ve bevacizumab eksudatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, diyabetik makülar ödem, ven oklüzyonları ve üveitlerin tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁻² Yeni damar oluşumunu önleyen (antianjiogenik) ajanların (pegaptanib-Macugen, bevacizumab-Avastin, ranibizumab-Lucentis) intravitreal enjeksiyonu; anjiogenezis kaskatının ana uyarıcı olan vasküler endotelial growth faktörü (VEGF) hedef alarak koroidal neovaskülarizasyon ve yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna yol açan anjiogenez sürecini bloke eder.³ İntravitreal bevacizumab enjeksiyonunun, koroid neovaskülarizasyonu, santal ve retinal ven dal tıkanıklığı ve proliferatif diyabetik retinopati tedavisinde kullanımının etkili olduğu görülmüştür.

Bevacizumabın intravitreal uygulanması, sistemik VEGF inhibisyonunu sınırlarken retinadaki VEGF inhibisyonunu maksimuma çıkarır. İntravitreal anti-VEGF ajanların kullanımındaki esas engel, tekrarlayan enjeksiyonların gerekmesi ve bunun getirdiği klinik ve ekonomik yüküdür. Enjeksiyon sıklığı arttıkça, endoftalmi ve intravitreal enjeksiyona bağlı retinal hasar gibi komplikasyonların görülme riski de artmaktadır.¹⁻²

İntravitreal ilaç enjeksiyonu, subkonjonktival hemoraji, göz ağrısı, intraoküler inflamasyon ve optik sinir başı kan akımının otoregülasyonunun bozulması riski ile birlikte göz içi basıncının (GİB) ani yükselmesine yol açan hacim artışına sebep olur. Enjeksiyon öncesi GİB'nin düşürülmesi, endoftalmi riskini arttıran parasentez gereksinimini ortadan kaldırması sebebiyle mantıklı görülmektedir.³ Bizim amacımız; IVB öncesi profilaktik olarak kullanılan timolol, timolol-dorzolamid ve timolol-brimonidin içerikli topikal ilaçların, kısa dönemde GİB artışının önlenmesindeki etkinliklerini değerlendirmektir.

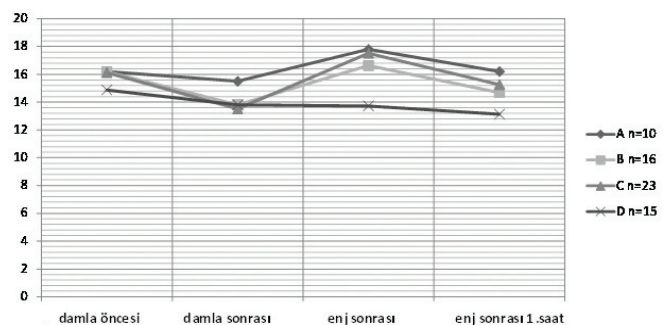
GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde maküla ödemi, retinal neovaskülarizasyon (NV) veya senil maküla dejenerasyonuna sekonder olmayan koroidal NV sebebiyle takip edilen ve glokom hastalığı bulunmayan 64 hastanın 64 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastalar rastlantısal olarak 4 gruba (A, B, C, D) ayrıldı. Grup A kontrol grubu olarak kabul edilerek suni gözyaşı damlatılması planlandı. Grup B için timolol, Grup C için timolol-dorzolamid kombinasyonu, Grup D için timolol-brimonidin kombinasyonu içeren göz damlası uygulanması planlanarak hastaların geliş anında havalı tonometre ile GİB ölçümleri yapıldı ve ardından suni gözyaşı (Grup

A:kontrol grubu), timolol (Grup B), timolol-dorzolamid kombinasyonu (Grup C) veya timolol-brimonidin kombinasyonu (Grup D) içeren damlalar damlatılarak 1. saat sonunda havalı tonometre ile GİB ölçümleri tekrarlandı. Rastlantısal olarak 4 gruba ayrılan 64 hastanın 64 gözüne, ameliyathane koşullarında, topikal anestezi ve lokal antisepsi altında, hastaların fakik veya psödo-fakik olması dikkate alınarak limbusa 3 veya 3.5 mm uzaklıktan ve superotemporalden 20 gauge iğne kullanılarak 0.1 ml 2.5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonların hiçbirinin öncesinde veya sonrasında ön kamara parasentezi uygulanmadı. IVB enjeksiyonu sonrası hastaların kliniğe transferleri sağlandı ve enjeksiyon sonrası 30. dakika ve 90. dakikada havalı tonometre ile GİB ölçümleri yapıldı. İstatistiksel analizde; gruplar arası kıyaslamalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Anlamlı farklılık olasılığı görüldüğünde grupların ikişerli kıyaslamaları Posthoc Dunn testi ile yapıldı. Cinsiyetler arası farklar Mann Whitney testi ile değerlendirildi. Damla öncesi, damla sonrası 1.saat, enjeksiyon sonrası 30. dakika ve enjeksiyon sonrası 90. dakika ölçümleri için tüm bu düzeylerin birbirlerinden farkları alınarak hem farkların gruplar arası ve cinsiyetler arası Kruskal Wallis ve Mann Whitney testleri ile, hem de her grup ve cinsiyet alt grubu için Friedman testi ile değerlendirildi. İkili kıyaslamalar Posthoc Dunn testi ile yapıldı. Korelasyonlar için Spearman korelasyon katsayısı değerlendirildi. Tüm testlerde anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 33 (%51.6)'ü kadın, 31 (%48.4)'i erkek; ortalama yaşları 50.9 (25-77) yıldı. Grupların yaş ortalamaları; Grup A (n=10) için 50.1, Grup B (n=16) için 61.8, Grup C (n=23) için 53.6, Grup D (n=15) için 41.9 idi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Belirtilen sıraya göre ortalama GİB değerleri; Grup A (n=10) için 16.2/15.5/17.8/16.2 mmHg, Grup B (n=16) için 16.2/13.8/16.6/14.7 mmHg, Grup C (n=23) içine 16.1/13.5/17.5/15.3 mmHg ve Grup D (n=15) için 14.9/13.8/13.7/13.1 mmHg bulundu (Grafik).



Grafik: Gruplar arası damla öncesi, damla sonrası, enjeksiyon sonrası, enjeksiyon sonrası 1. saat ortalama GİB değerleri.

Tablo: Grup B ve Grup C'nin damla öncesi, damla sonrası, enjeksiyon sonrası, enjeksiyon sonrası 1. saat GİB değerlerine ait tablo.

Grup		Damla öncesi	Damla sonrası	Enj sonrası	1.saat	K fark-sonrası-öncesi	L fark enj sonrası-damla öncesi	M fark 1.saat-damla öncesi	N fark enj sonrası damla sonrası	O fark 1.saat-enj sonrası	Friedman Test	P	Posthocdunn
B n=16	Medyan	16.00	14.50	16.50	15.00	-2.00	-0.50	-2.00	3.00	-2.00			
	Ort.	16.19	13.81	16.63	14.69	-2.38	0.44	-1.50	2.81	-1.94			
	Std. sapma	2.46	2.93	3.10	3.66	1.89	3.10	3.31	2.40	2.82	17.0	0.001	p<0.05 K . L
	Min.	12	8	12	8	-6	-3	-8	-1	-7			
	Maks.	22	18	22	22	2	7	5	7	3			
C n=23	Medyan	16.00	13.00	17.00	15.00	-2.00	2.00	-1.00	3.00	-2.00			
	Ort.	16.13	13.52	17.52	15.26	-2.61	1.39	-0.87	4.00	-2.26			
	Std. sapma	2.63	2.71	4.81	3.35	2.76	5.05	3.57	4.09	2.88	21.5	<0.001	p<0.05 K . L
	Min.	11	9	10	7	-8	-10	-9	-3	-7			
	Maks.	22	19	26	21	4	11	5	13	3			

Medyan GİB değerleri; Grup A (n=10) için 15.50/16.50/19.00/16.00 mmHg, Grup B (n=16) için 16.00/14.50/16.50/15.00 mmHg, Grup C (n=23) 16.00/13.00/17.00/15.00 mmHg ve Grup D (n=15) için 14.00/13.00/13.00/11.00 mmHg bulundu.

Kesitsel GİB değerleri ve bu değerler arasındaki farklara göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Her grup için cinsiyetler arası; damla öncesi, damla sonrası, enjeksiyon sonrası ve enjeksiyon sonrası 1. saatteki kesitsel GİB değerleri ve grup içi farkların anlamlılıkları değerlendirildi.

Sonuç olarak kesitsel GİB değerleri ve bu değerler arasındaki farklara göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Antiglomatöz damla sonrası Grup B ve C deki GİB düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05), (Tablo). Grup A ve D deki GİB düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). İntravitreal enjeksiyon sonrası en yüksek GİB iki hastada 26 mmHg idi.

TARTIŞMA

İntravitreal enjeksiyonların giderek daha yaygın uygulanmaya başlanması ve tedavi açısından tekrarlayan enjeksiyonların gerekmesi göz önüne alınarak hasta güvenliği için enjeksiyon sonrası GİB monitorizasyonunun gerekli olup olmadığının araştırılmasına ihtiyaç duyulmuştur.

Seenu ve ark.,⁴ intravitreal pegaptanib (Macugen) enjeksiyonu sonrası kısa dönem GİB değişimlerini değerlendirdikleri çalışma sonucunda; lens hasarı, hifema, artmış enfeksiyon riski göz önüne alınarak intravitreal pegaptanib enjeksiyonu sonrası ön kamara parasentezinden kaçınılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Kim ve ark.,² çalışmasına göre; enjeksiyon sonrası kısa dönemde, intravitreal enjeksiyon hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Kendi serilerinde 30 dakika içerisinde tüm hastalardaki GİB değerinin hiçbir müdahaleye gerek kalmadan normal değerlere indiği görülmüştür. Bu nedenle; çoğu olguda, intravitreal enjeksiyon sonrası tekrarlanan veya uzamış GİB takibinin gerekli olmadığı düşünülmüştür. Ancak 0.05 ml'den fazla enjeksiyonun, 27 gauge gibi vitre reflüsüne fazla izin vermeyen ince iğne ile uygulanması veya daha geniş iğne ile uygulanmasına rağmen enjeksiyon sonrası vitre reflüsü görülmeyen veya glokom öyküsü olan hastalarda enjeksiyon sonrası GİB monitorizasyonunun gerekli olabileceği belirtilmiştir.

Benz ve ark.,⁵ intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası göz içi basıncındaki kısa dönemdeki değişiklikleri araştırdıkları çalışmaya göre; intravitreal enjeksiyon sonrası 30 dakika içerisindeki GİB değişikliklerinin vitre reflüsü olup olmaması ile ilişkili olduğu, enjeksiyon sonrası vitre reflüsü olmayan olgularda ani GİB yükselmesi olduğu fakat 30 dakika içinde GİB değerinin normal düzeylere indiği belirtilmiştir.

Frenkel ve ark.,⁶ intravitreal enjeksiyonlarla ilgili olarak topikal damla veya sistemik medikasyon uygulamasına son verilmesini ve sadece öncesinde ani GİB yükselme atakları olduğu optik sinir hasarı varlığı bilinen ve enjeksiyon sonrası dakikalar içerisinde ışık hissi kaybı olan hastalar için parasentez uygulanmasını önermektedir. Theoulakis PE ve ark.,⁷ yaptığı prospektif, çift kör plasebo kontrollü çalışmada intravitreal ranibizumab (Lucentis) uygulanan normotansif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan 88 hastanın birer gözüne enjeksiyondan bir gün önce ve enjeksiyon günü günde iki kez plasebo (suni göz yaşı) veya Combigan (brimonidin-timolol) damlatılıp enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 5, 10, 15 dakika ve 1 saat sonra GİB ölçümü yapılmıştır.

Sonuç olarak tüm hastalarda enjeksiyon sonrası 1. saatte GİB normal değerlerde bulunmuştur. Lee ve ark.,⁸ intravitreal enjeksiyon sonrası kısa dönemde sadece 2 hastada 30 mmHg üzerinde GİB ile karşılaştıklarını ve bu değerın farmakolojik veya cerrahi girişimde bulunulmaksızın bir saat içerisinde normal düzeylere indiğini belirtmektedir. Mojica ve ark.,⁹ çalışmasına göre; intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan 50 gözden hiçbirinde enjeksiyondan 30 dakika sonra GİB 31 mmHg'nın üzerinde bulunmamıştır. Enjeksiyon sonrası hiçbir gözde, GİB'ni düşürmek amacıyla damla kullanımı veya ön kamara parasentezi gerekmemiştir. Yorgun ve ark.,¹⁰ çalışmasında; intravitreal bevacizumab enjeksiyonu öncesi ve enjeksiyon yapıldıktan 30 dakika ve 1 hafta sonra Goldmann Aplanasyon Tonometresi ve paskal dinamik kontür tonometresi ile GİB ölçümleri yapılmış ve her iki metod ile de enjeksiyon öncesi GİB ölçümleri ile enjeksiyondan 30 dk sonra ve enjeksiyondan 1 hafta sonraki GİB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Erol ve ark.,¹¹ çalışmasına göre de intravitreal 4 mg/0.1 ml triamsinolon asetonid enjeksiyonundan sonra erken dönemde GİB'nda belirgin artışlar ortaya çıkmamış ve enjeksiyonlardan sonra ön kamara parasentezi gerekli görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda, intravitreal enjeksiyon sonrası en yüksek GİB iki hastada 26 mmHg saptandı. Yayımlanmış çalışmalarda, intravitreal enjeksiyon sonrası GİB ölçümünde çoğunlukla Goldmann Aplanasyon Tonometrisinin kullanıldığı görülmüştür. Biz çalışmamızda; enjeksiyon riskini en aza indirmek amacıyla, GİB ölçümlerini nonkontakt bir metod olan havah tonometre (Topcon) ile yapmayı tercih ettik. Nitekim literatürde; Liu ve ark.,¹² brimonidin monoterapisinin GİB a diurnal ve nokturnal etkilerini değerlendirdikleri ve günde 1 kez uygulanan timolol ve latanoprost tedavisinin GİB a nokturnal etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarda olduğu gibi GİB ölçümünde havah tonometrenin kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur.¹³

Intravitreal enjeksiyon sonrası GİB yükselmesi sıklıkla görülür, GİB çok yüksek değerlere ulaşabilir ve bu yükselme uygulanmakta olan tüm intravitreal enjeksiyonlar sonrasında görülebilir. Ancak bu GİB yükselmeleri geçicidir ve ön kamara parasentezi gerekli değildir.² Bizim çalışmamızda da; tedavi ve kontrol gruplarında intravitreal enjeksiyon sonrası GİB artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Sonuç olarak; maküla ödemi veya senil maküla dejenerasyonuna bağlı olmayan neovaskularizasyon için uygulanan 0.1 ml (2.5 mg) intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan önce, antiglokomatöz damlaların (timolol veya kombinasyon formları) profilaktik olarak kullanımı gerekli bulunmamıştır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Byeon SH, Kwon OW, Song JH, et al. Prolongation of activity of single intravitreal bevacizumab by adjuvant topical aqueous depressant (timolol-dorzolamide). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:35-42.
2. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, et al. Short-term intraocular pressure changes immediately after injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol* 2008;146:930-4.
3. Höhn F, Mirshahi A. Impact of injection techniques on intraocular pressure (IOP) increase after intravitreal ranibizumab application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1371-5.
4. Hariprasad SM, Shah GK, Blinder KJ. Short term intraocular pressure trends following intravitreal pegaptanib (Macugen) injection. *American Journal of Ophthalmology* 2006;141:200-1.
5. Benz MS, Ablini TA, Holz ER, et al. Short-term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 2006;113:1174-8.
6. Frenkel MPC, Haji SA, Frenkel REP. Effect of prophylactic intraocular pressure-lowering medication on intraocular pressure spikes after intravitreal injections. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1523.
7. Theoulakis PE, Lepidas J, Petropoulos IK, et al. Effect of brimonidine/timolol fixed combination on preventing the short-term intraocular pressure increase after intravitreal injection of ranibizumab. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227:280-4.
8. Lee EW, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Short-term intraocular pressure trends after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol* 2007;143:365-7.
9. Mojica G, Hariprasad SM, Jager RD, et al. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis) for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92:584.
10. Yorgun M, Yülek F, Toklu Y, et al. Changes in intraocular pressure and ocular pulse amplitude after intravitreal bevacizumab injection. *Glo-Kat* 2008;3:258-60.
11. Erol N, Bozca T, Yıldırım N, et al. The effect of intravitreal triamcinolone injection on short term intraocular pressure. *Ret-Vit* 2005;13:215-7.
12. Liu JH, Medeiros FA, Slight JR, et al. Diurnal and nocturnal effects of brimonidine monotherapy on intraocular pressure. *Ophthalmology* 2010;117:2075-9.
13. Liu JH, Kripke DF, Weinreb RN. Comparison of the nocturnal effects of once-daily timolol and latanoprost on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004;138:389-95.