

# Intravitreal Enjeksiyonların Göze Ait ve Sistemik Komplikasyonları

## Ocular and Systemic Complications of Intravitreal Injections

Zeynep ALKIN<sup>1</sup>, Ziya KAPRAN<sup>2</sup>, Nihat SAYIN<sup>3</sup>, Tuğrul ALTAN<sup>2</sup>, Şenol SABANCI<sup>3</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

### ÖZ

**Amaç:** Intravitreal enjeksiyonların göze ait ve sistemik komplikasyonlarını saptamak.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2006-Şubat 2010 tarihleri arasında farklı göz patolojileri nedeniyle intravitreal enjeksiyon uygulanan 352 olgunun 402 gözü geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** Olguların ortalama yaşı  $67 \pm 10$  idi. Üç yüz otuz beş triamsinolon asetonid (TA) enjeksiyonu 260 göze, 418 anti-vasküler endotelial growth faktör (anti-VEGF) enjeksiyonu 142 göze uygulandı. Toplam 753 intravitreal enjeksiyon yapıldı. Ortalama takip süresi TA grubunda 26 ay, anti-VEGF grubunda 9.8 aydı. Birinci haftada TA grubunda gözlerin 154'ünde (%59) GİB artışı saptanırken, anti-VEGF uygulananlarda anlamlı göz içi basıncı (GİB) artışı görülmedi. Triamsinolon asetonid grubunda 66 (%25.3) gözde; anti-VEGF grubunda ise 1 (%0.7) gözde katarakta ilerleme veya yeni katarakt oluşumu görüldü. Biri TA (%0.3), diğeri anti-VEGF (%0.7) enjeksiyonu sonrası olmak üzere 2 gözde endoftalmi saptandı. İntravitreal TA sonrası 4 (%1.5) gözde psödohipopyon gelişti. Anti-VEGF uygulanan 1 (%0.7) gözde epitel defekti, 1 (%0.7) gözde vitreus içi hemoraji ve 2 (%1.4) olguda ışık çakması şikayeti görüldü. Hiçbir olguda sistemik komplikasyona rastlanmadı.

**Sonuç:** İntravitreal enjeksiyonların en korkulan komplikasyonu olan endoftalmi, TA ve anti-VEGF enjeksiyonlarından sonra benzer oranlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak GİB artışı, katarakt gelişimi ve psödoendoftalmi tablosu daha çok TA enjeksiyonundan sonra görülen komplikasyonlardır.

**Anahtar Kelimeler:** İntravitreal enjeksiyon, triamsinolon asetonid, anti-vasküler epitelial growth faktör.

### ABSTRACT

**Purpose:** To determine ocular and systemic complications of intravitreal injections.

**Materials and Methods:** Four hundred and two eyes from 352 patients, who underwent intravitreal injections for various ocular pathologies between January 2006 and February 2010, were evaluated retrospectively.

**Results:** The average age of 352 patients was  $67 \pm 10$ . Three hundred and thirty five triamcinolone acetate (TA) injections were given to 260 eyes, 418 anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injections were given to 142 eyes, totally 753 intravitreal injections were performed. The average follow-up was 26 months in the TA group and 9.8 months in the anti-VEGF group. Intraocular pressure elevation was detected in 154 (59%) patients of the TA group in the first week while a significant increase of IOP was not observed in the anti-VEGF group. New cataract formation or cataract progression were observed in 66 (25.3%) eyes of the TA group and 1 (0.7%) eye of the anti-VEGF group. We encountered 2 cases of endophthalmitis, one (0.3%) of them from the TA group, the other (0.7%) from the anti-VEGF group. Pseudohypopyon was detected in 4 (1.5%) eyes after intravitreal TA injection. We observed an epithelial defect in 1 (0.7%) eye, intravitreal hemorrhage in 1 (0.7%) eye and two (1.4%) patients complained about having flashing lights in the anti-VEGF group. No systemic complication was observed in any patient.

**Conclusion:** Endophthalmitis, which is one of the most feared complication of intravitreal injections, occurred after TA and anti-VEGF injections at similar rates. However, increased IOP, cataract formation and pseudoendophthalmitis were more common complications after TA injection.

**Key Words:** Intravitreal injection, triamcinolone acetate, anti-vascular endothelial growth factor.

Ret-Vit 2010;18:210-215

Geliş Tarihi : 05/05/2010

Kabul Tarihi : 16/06/2010

Received : May 05, 2010

Accepted : June 16, 2010

- 1- Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2 Göz Kliniği, İstanbul, Uzm. Dr.
- 2- Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2 Göz Kliniği, İstanbul, Doç. Dr.
- 3- Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2 Göz Kliniği, İstanbul, Asist. Dr.

- 1- M.D., Beyoğlu Eye Research and Education Hospital Kuledibi İstanbul/TURKEY  
ALKIN Z., zalkin@tmail.com
- 2- M.D. Associate Professor, Beyoğlu Eye Research and Education Hospital Kuledibi İstanbul/TURKEY  
KAPRAN Z., zkapran@gmail.com  
ALTAN T., tugrulaltan@gmail.com
- 3- M.D. Asistant, Beyoğlu Eye Research and Education Hospital Kuledibi İstanbul/TURKEY  
SAYIN N., nihatsayin@yahoo.com  
SABANCI S., sbncsenol@yahoo.com

**Correspondence:** M.D., Zeynep ALKIN  
Beyoğlu Eye Research and Education Hospital Kuledibi İstanbul/TURKEY

## GİRİŞ

İlk olarak 1911 yılında retina dekolmanının tedavisinde intravitreal hava enjeksiyonu uygulanmasından bu yana çeşitli ajanlar ve ilaçların intravitreal olarak uygulanması yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Steroidler; intravitreal yolla uzun süredir proliferatif, ödematöz, neovasküler ve inflamatuvar nedenli birçok göz hastalığında iç kan-retina bariyerini stabilize edici etkilerinden dolayı tercih edilmektedir.<sup>2-9</sup>

Son yıllarda antivasküler endotelial growth faktörlerin (anti-VEGF) koroidal neovasküler membranların tedavisinin yanı sıra diğer arka segment patolojilerinde de kullanılmaya başlanması ile uygulama sayısı giderek artmıştır.<sup>10</sup>

Bu uygulamalardan sonra göz içi basıncı (GİB) artışı, katarakt, retina dekolmanı, vitreus içi hemoraji (VİH) ve endoftalmi gelişimi gibi komplikasyonlar farklı yayınlar da rapor edilmiştir.<sup>11,12</sup>

Çalışmamızda farklı oküler patolojilerde en sık kullandığımız ilaçlar olan triamsinolon asetonid (TA) ile anti-VEGF ajanlar olarak bilinen bevacizumab, ranibizumab ve pegaptanib sodyumun intravitreal yolla uygulanmasından sonra gelişen komplikasyonların ortaya konulması amaçlanmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2006-Şubat 2010 tarihleri arasında farklı nedenlerle intravitreal TA ve anti-VEGF enjeksiyonu uygulanan 352 olgunun 402 gözü geriye dönük olarak incelendi. Tüm olgular yapılacak girişimle ilgili bilgilendirilerek, onayları alındı. Enjeksiyon için bevacizumab (Altuzan) 0.05 ml-1.25 mg, ranibizumab (Lucentis) 0.05ml-0.5 mg ve pegaptanib sodyum (Macugen) 0.05ml-0.3 mg ve TA (Kenacort A®, Bristol Myers Squib Co., Princeton NJ, USA) 0.1 ml-4 mg dozunda kullanıldı.

Enjeksiyonlar aseptik koşullarda yapıldı. İşlem sırasında %0.5'lik proparakain HCl ile topikal anestezi sağlanmasını takiben; %10'luk povidon-iyodin ile göz çevresi cilt temizliği yapıldı. Steril cerrahi örtü örtülerek blefarosta yerleştirildi. Tekrar topikal anestezi uygulamasının ardından %5'lik povidon-iyodin ile konjunktival forniksler yıkandı. Enjeksiyonlar fakik gözlerde limbusa 4 mm, psödo-fak/afaklarda 3.5 mm'den; üst temporal kadranda 30 G iğne ucu ile uygulandı. Pamuk uçlu aplikatör ile yaklaşık 30 sn süresince enjeksiyon bölgesine bası uygulandıktan sonra, ışık hissi kontrolü yapılarak optik sinirin perfüzyonu değerlendirildi. Göz antibiyotikli pomadla kapatılarak 1 hafta süre ile 4x1 moksifloksasin damla verildi. Hiçbir olguda ön kamara parantezi uygulanmadı.

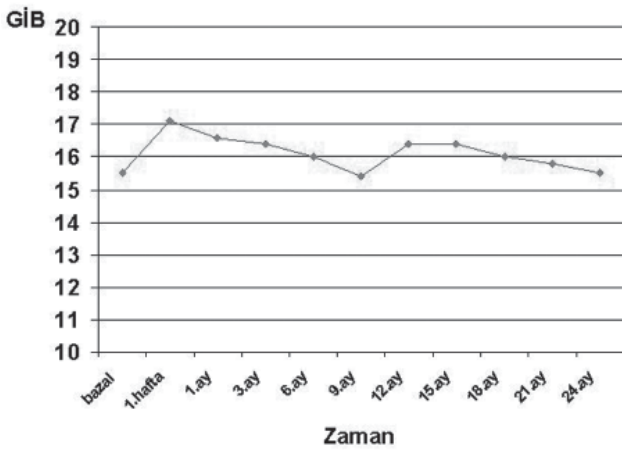
Tüm olgular 1. hafta ve 1. ayda kontrole çağrıldı. Triamsinolon asetonid uygulanan olgular 3. aydan sonra 3 aylık aralıklarla takip edilirken; anti-VEGF yapılanlar

1. aydan itibaren aylık kontrollere çağrıldı. Oftalmolojik muayenede görme keskinliği değerleri Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) eşeli ile ölçüldü. Biyomikroskopik muayenede The Lens Opacities Classification System III (LOCS III) ile lens kesafeti derecelendirildi. Göz içi basıncı değerleri Goldmann aplanasyon tonometrisi ile elde edildi. Enjeksiyon sonrasında göz içi basıncının  $\geq 21$  mmHg bulunması GİB yüksekliği olarak tanımlandı ve anti-glokomatöz tedavi başlandı. İstatistiksel analiz SPSS 16.1 versiyonu ile eşleştirilmiş t testi ve Spearman korelasyon analizi kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Ortalama yaşı  $67 \pm 10.7$  (30-91) olan 352 olgunun 192'si (%54.5) erkek, 160'ı (%45.5) kadın idi. Çalışmaya alınan 402 gözün 260'ına 335 TA, 142'sine 418 anti-VEGF enjeksiyonu olmak üzere toplam 753 enjeksiyon yapıldı. Bir göz için enjeksiyon sayısı TA grubunda ortalama  $1.3 \pm 0.5$  (1-3), anti-VEGF grubunda ortalama  $2.9 \pm 1.6$  (1-8) idi. Gözlerin 188'ine (%46.7) diabetik makula ödemi-proliferatif diabetik retinopati (DMÖ-PDR), 134'üne (%33.3) koroidal neovasküler membran (KNV), 66'sına (%16.4) ven dal tıkanıklığı-ven kök tıkanıklığı (VDT-VKT), 14'üne (%3.5) farklı nedenlerle enjeksiyon uygulandı. Triamsinolon asetonid uygulananlar ortalama  $26.1 \pm 20.2$  ay (1-68 ay), anti-VEGF uygulanan olgular ise ortalama  $9.8 \pm 7.1$  ay (1-37 ay) takip edildi.

Triamsinolon asetonid uygulanan olgularda bazal GİB değeri ortalama  $15.3 \pm 1.9$  mmHg (9-20 mmHg) idi. Bu grupta enjeksiyondan önce ölçülen ortalama GİB değeri ile 1. hafta, 1, 3 ve 6. ay değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p < 0.005$ ), 9. ayda aradaki farkın anlamsız olduğu bulundu ( $p = 0.6$ ). Triamsinolon asetonid uygulananlarda 1. haftada gözlerin 154'ünde (%59) ortalama  $3.6 \pm 3.6$ 'lık GİB artışı saptanırken, 31'inde (%11.9) GİB'in  $\geq 21$  mmHg olduğu görüldü. Bazal GİB düzeyi ve enjeksiyondan sonraki ortalama GİB değişimleri Grafik 1'de gösterilmiştir. Daha önceden glokomu bulunan 16 gözün 3'üne yeni glokom ilacı eklendi. Gözlerin 18'sinde (%7) takip dönemi boyunca GİB yüksekliği devam etti ve bir olgu dışında tümü anti-glokom ilaç tedavisi ile kontrol altında tutuldu. Takipleri sırasında neovasküler glokom gelişen VKT olgusunda GİB 40 mmHg düzeyinde seyretti. Bu olguya panretinal ışık koagülasyonu ve diod lazer siklokoagülasyon planlandı. Bunun dışındaki hiçbir olguda glokom cerrahisi gereksinimi olmadı. Enjeksiyon sayısı ile GİB artışı arasında uyum bulunamadı ( $p = 0.3$ ). Buna karşın bazal GİB düzeyi ile 1. hafta, 1 ve 3. ay GİB değerleri arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.005$ ). Birinci haftada GİB artışı görülen 154 olgunun 100'üne (%65) DMÖ, 45'ine (%29.2) VKT-VDT'ye bağlı makula ödemi (MÖ), 4'üne (%2.6) üveite bağlı MÖ, 4'üne (%2.6) psödo-fakik MÖ ve 1'ine (%0.7) retinitis pigmentozaya bağlı MÖ nedeniyle enjeksiyon uygulandı. Olguların tanısı ile GİB artışı arasında uyum bulunamadı ( $p = 0.56$ ).

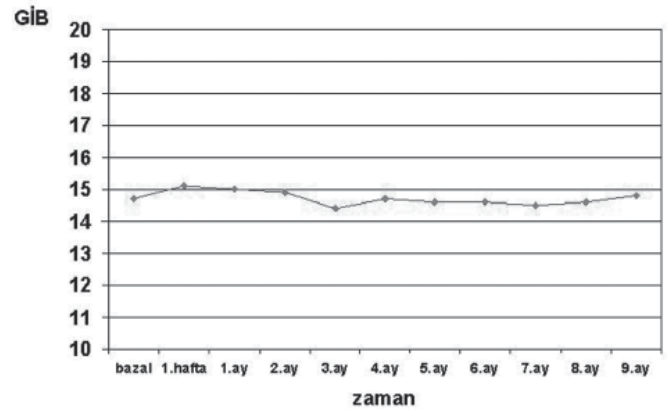


**Grafik 1:** İntravitreal TA uygulanan olgulardaki bazal GİB düzeyi ve enjeksiyondan sonraki ortalama GİB değişimleri.

Anti-VEGF grubunda bazal GİB değeri ortalama  $14.7 \pm 2.3$  mmHg (8-24 mmHg) idi. Bu grupta enjeksiyon öncesi ile 1. hafta, 1, 3 ve 6. ayda ölçülen ortalama GİB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ). Enjeksiyon sonrası 1 gözde 1. haftada 22 mmHg olarak ölçülen GİB değerinin 1 aylık tedaviden sonra normal değerlere indiği görüldü. Anti-VEGF uygulamasından önce ve sonraki kontrollerdeki GİB değişimleri Grafik 2'de görülmektedir.

Katarakta artış/yeni katarakt oluşumu TA yapılan gözlerin 66'sında (%25.3) gözlendi. Bunların 29'unda (%11.1) enjeksiyon öncesi farklı derecelerde katarakt mevcuttu. Enjeksiyon sayısı ile katarakt gelişimi arasında pozitif uyum saptandı ( $p < 0.001$ ). Katarakt nedeniyle 27 (%10.3) göze enjeksiyondan ortalama  $20 \pm 10$  ay (6-50 ay) sonra fakoemülsifikasyon ve göz içi lens implantasyonu uygulandı. Yeni katarakt gelişimi pegaptanib sodyum yapılan 1 (%0.7) gözde enjeksiyondan 7 ay sonra gözlendi ve bu olguya katarakt cerrahisi uygulandı.

Diabetik MÖ tanısıyla TA yapılan 1 (%0.3) gözde ve VDT nedeniyle anti-VEGF (bevacizumab) uygulanan diğer 1 (%0.7) gözde endoftalmi gelişti. Enjeksiyon başına düşen endoftalmi oranı TA grubunda %0.29, anti-VEGF grubunda %0.23 olarak hesaplandı. Her iki olguda da diabet mevcuttu. Triamsinolon asetonid yapılan olgu enjeksiyondan 1 ay sonra görme azalması ve ağrı şikayeti ile başvurdu. Muayenesinde görmesi el hareketi düzeyinde idi. Konjunktival hiperemi ve ön kamarada hipopyon saptanan olgunun fundus refleksi alınamamaktaydı. İntravitreal seftazidim-vankomisin ile endoftalmi tablosu geriledi ve 3. haftada enjeksiyon öncesi görme keskinliğine ulaşıldı. Anti-VEGF uygulanan olgu ise enjeksiyondan 3 gün sonra görme azalması ve ağrı şikayeti ile başvurdu. Muayenesinde görme el hareketi düzeyinde idi ve ön kamarada yoğun fibrin reaksiyonu ile beraber fundus reflesinin alınamadığı saptandı. İntravitreal seftazidim-vankomisin uygulamasına rağmen tabloda gerileme olmaması nedeniyle pars plana vitrektomi uygulandı. Olgunun 1.



**Grafik 2:** İntravitreal anti-VEGF uygulanan olgulardaki bazal GİB düzeyi ve enjeksiyondan sonraki ortalama GİB değişimleri.

ay muayenesinde görmesi enjeksiyon öncesi düzeydeydi. Triamsinolon asetonid yapılan olgunun ön kamarada sıvı ve anti-VEGF yapılan olgunun vitreus örneklerinde üreme olmadı. Triamsinolon asetonid enjeksiyonu sonrası 4 (%1.5) gözde ön kamarada kristalin opasiteleri varlığına bağlı psödohipopyon saptandı. Tümü psödo fak olan gözlerin hiçbirinde inflamasyon gelişmedi ve 1-2 haftada tümünde bu görünüm kendiliğinden düzeldi.

Anti-VEGF uygulanan 1 (%0.3) gözde birinci günde kapama tedavisi ile birkaç günde düzelen epitel defekti görüldü. Koroidal neovasküler membran nedeniyle anti-VEGF yapılan 1 gözde (%0.7) 3 gün sonra vitreus içi hemoraji (VİH) gelişti. Vitreus içi hemorajinin gerilememesi üzerine bu olguya pars plana vitrektomi planlandı. Anti-VEGF yapılan 2 (%1.4) gözde enjeksiyondan sonra birkaç gün içinde iyileşen ışık çakması şikayeti oldu. Triamsinolon asetonid uygulanan gözlerin 30'unda (%11.5), anti-VEGF uygulananların 23'ünde (%16.1) subkonjunktival hemoraji gelişti.

## TARTIŞMA

İlaçların intravitreal yolla uygulanması sistemik toksik etkilerden korunarak yüksek göz içi ilaç konsantrasyonlarının sağlanmasında oldukça yararlıdır.<sup>13</sup> Ancak intravitreal uygulamaların endoftalmi, lens hasarı, VİH ve retina dekolmanı gibi potansiyel komplikasyonları vardır.<sup>12,14</sup> Ayrıca intravitreal yolla uygulanan kortikosteroidler GİB artışı, katarakt oluşumu, psödoendoftalmi ve psödohipopyona da yolaçabilmektedir.<sup>14</sup> İntravitreal TA'nın en önemli yan etkisi, farklı çalışmalarda değişen oranlarda bildirilmesine karşın, olguların %20-%68'inde görülebilen GİB artışıdır.<sup>14-15</sup> Genel olarak GİB, enjeksiyondan yaklaşık 2-4 hafta sonra yükselmeye başlayıp; 9. aydan itibaren enjeksiyon öncesi değerlere dönmektedir.<sup>16</sup> Ancak ilk hafta içinde TA'nın açıda mekanik olarak yaptığı tıkanmaya bağlı olarak GİB artışı gelişen olgular da vardır.<sup>17</sup> 4 mg'lık TA sonrası erken dönem GİB değişikliklerinin incelendiği diğer bir çalışmada ise 5. saatte

gözlerin %25'inde GİB yükselmiş, tedavi uygulanmadan tüm olgularda 1. haftada 21 mmHg'nin altına inmiştir.<sup>18</sup> Triamsinolon asetonid enjeksiyonundan sonra GİB'in ilk birkaç saatte yükselmesi daha çok hacim artışına bağlı olmakla beraber, sonraki dönemde farklı faktörlere bağlıdır.<sup>19</sup> Kortikosteroidlerin trabeküler ağda yol açtığı biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler dışı akım direncinde artışa neden olmaktadır.<sup>20</sup> 4 mg TA'nın vitrektomi uygulanmamış gözlerde yarı ömrü 18.6 gün olmakla beraber ölçülebilir konsantrasyonları 3 aya kadar uzamaktadır.<sup>21</sup> Bizim çalışmamızda ilk 6 aydaki GİB artışının 9. ayda düzeldiği görüldü.

Triamsinolon asetonid sonrası GİB yükselmesinde etkili risk faktörleri çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Koç ve ark.'nın çalışmasında GİB artışının 4 mg TA uygulanan grupta 2 mg uygulananlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Jonas ve ark. 25 mg TA uyguladıkları çalışmalarında gözlerin %50'sinde GİB'in >21 mmHg'ye yükseldiğini saptamışlardır.<sup>19</sup> Bizim çalışmamızda 4 mg TA sonrası 21 mmHg ve üzerinde GİB değeri gözlerin %11.9'unda saptanmıştır. Jonas ve ark.'nın başka bir çalışmasında GİB artışının üveitli ve genç hastalarda daha sık görüldüğü kaydedilmiştir.<sup>23</sup> Özdek ve ark. VKT bulunan olguların %40'ında GİB'in >21 mmHg'ya yükseldiğini ve bu olguların GİB artışı açısından yakın takip edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.<sup>24</sup>

Başka bir çalışmada enjeksiyon öncesi GİB düzeyi >15 mmHg olanlarda GİB artışının anlamlı düzeyde daha fazla yükseldiği ve enjeksiyon sayısının GİB'e etkisi olmadığı belirtilmiştir.<sup>25</sup> Park ve ark. ilk enjeksiyonda GİB artışı görülmeyenlerde tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra da GİB değişikliği olmadığını bildirmişlerdir.<sup>26</sup> Bizim çalışmamızda enjeksiyon öncesi GİB değerinin GİB yükselmesinde etkili bir faktör olduğu, enjeksiyon sayısının artması ile GİB artışında bir farklılık oluşmadığı saptandı. Literatürde TA enjeksiyonu sonrası gelişen medikal tedaviye dirençli GİB artışı için penetran glokom cerrahisi, dirençli glokom implantları ve malign glokom gelişimi nedeniyle pars plana vitrektomi uygulanan olgular vardır.<sup>27-29</sup> Bizim serimizde VKT'ye bağlı neovasküler glokom gelişen olgu dışında TA'ya bağlı yüksek GİB nedeniyle cerrahi uygulanması gerekli olmamıştır.

İntravitreal TA ile kıyaslandığında anti-VEGF uygulamalarında GİB artışı oldukça düşük bir orandadır ve farklı mekanizmalarla oluşmaktadır.<sup>12</sup> Jalil ve ark.'na göre intravitreal bevacizumabın trabeküler ağda birikmesi aközün dışı akımını azaltarak GİB'de yükselmeye yol açmaktadır.<sup>30</sup> Bazı çalışmalarda özellikle glokomu olan hastaların enjeksiyon sonrası GİB artışına daha eğilimli oldukları bildirilmektedir.<sup>31</sup> Demirçelik ve ark.'nın bevacizumab uyguladıkları 383 olgudan 3'ünde 1. gün GİB artışı görülmüş ve tümünde medikal tedavi ile kontrol altına alınmıştır.<sup>12</sup> Bizim çalışmamızda anti-VEGF enjeksiyonlarından sonra 1 olgu dışında GİB'i >21 mmHg'nin üzerine çıkan olgu olmamıştır. Enjeksiyon sonrası hiçbir

ölçümde anlamlı GİB artışı görülmemiştir. Çalışmamıza göre anti-VEGF uygulamaları GİB açısından güvenli bir profile sahiptir.

İntravitreal TA uygulamasını takiben katarakt gelişim oranı Eser ve ark.'nın<sup>32</sup> çalışmasında 3 aylık takipte %0, Özkırış ve ark.'nın<sup>14</sup> çalışmasında 9 aylık takipte %6.6 ve bizim çalışmamızda 26 aylık takipte %14.2 olarak bulunmuştur. Katarakt gelişimi takip süresi ve enjeksiyon sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. İntravitreal TA sonrası genellikle arka subkapsüler katarakt gelişimi olmakta ve yaklaşık 12. ayda ortaya çıkmaktadır.<sup>33</sup>

Demirçelik ve ark.<sup>12</sup> 1285 bevacizumab enjeksiyonundan sonra hiç katarakt gelişimi bildirmezken, Wong ve ark.<sup>34</sup> gözlerin %0.6'sında katarakt ilerlemesi kaydettiklerini belirtmektedirler. Çalışmamızdaki anti-VEGF uygulamasından sonra 1 gözde ortaya çıkan katarakt oluşumunun, enjeksiyon sırasındaki lens hasarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

İntravitreal TA uygulamalarından sonra ilaç parçacıklarının ön kamaraya geçişi sonucu psödohipopyon görünümüne yol açan psödoendofthalmi tablosu; ağrı, görme azalması ya da inflamasyon bulgularının olmayışı ile kolaylıkla ayırt edilebilir.<sup>35</sup> Moshfeghi ve ark. 3 gün içinde gelişen 7 psödohipopyon tablosunun 2 haftada kendinden düzeldiğini bildirmiştir.<sup>11</sup> Bizim serimizde de benzer şekilde ilk birkaç günde gelişen 4 psödohipopyon olgusu 1-2 haftada tedavisiz iyileşmiştir. Steril endofthalmi ortalama ilk 1.5 günde ortaya çıkan ve TA'ya karşı gelişen steril bir enflamatuar reaksiyondur.<sup>11</sup>

Ön kamara ve ön vitreusta reaksiyon ve görme azalması olmasına karşın ağrı genellikle eşlik etmemektedir.<sup>14</sup> Sutter ve Gillies 4 steril endofthalmi olgusunda ağrı ve ön kamarada reaksiyon olmaksızın yalnızca ön vitreusta bulanıklıkla karşılaştıklarını rapor etmişlerdir. Bir olgunun vitreus incelemesinde çok miktarda TA kristalleri ile beraber birkaç inflamatuvar hücreye rastlamışlardır.<sup>36</sup> Nelson ve ark. ise steril endofthalmi düşündükleri 7 olguda belirgin ağrı şikayeti ile beraber görme azalması ve hipopyon bulunduğunu ve tümünün tedavisiz düzeldiğini kaydetmişlerdir.<sup>37</sup> Moshfeghi ve ark. enfeksiyöz endofthalminin ortalama 7 günden sonra ağrı, görme azalması ve hipopyon tablosu ile ortaya çıktığını bildirmişlerdir.<sup>11</sup> Buna karşın Dinç ve ark. TA enjeksiyonu sonrası gelişen pseudomonas aeruginosa endofthalmisinin 2. günde görüldüğünü rapor etmişlerdir.<sup>35</sup>

Tüm bunlar göz önüne alındığında steril ve enfeksiyöz endofthalminin ayırıcı tanısında bazı güçlüklerle karşılaşılacağı anlaşılmaktadır. Endofthalmi semptomlarının başlama süresi mikroorganizmanın virülansı ile de yakından ilgilidir.<sup>35</sup> Triamsinolon asetonid enjeksiyonu sonrası endofthalmi farklı yayınlarda %0.001 ile %0.87 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.<sup>11,38</sup> Çalışmamızda endofthalmi oranı TA grubunda %0.29 olarak bulunmuştur.

Literatürde her bir enjeksiyon için endoftalmi oranı pegaptanib, ranibizumab ve bevacizumab uygulamaları sonrası %0.01 ile %0.25 arasında değişmektedir.<sup>39-41</sup> Pnömatik retinopeksi için bu oran %0.1, gansiklovir ve foskarnet için %0.1 ve %0.87'dir.<sup>42-44</sup> Diğer intravitreal uygulamalarla kıyaslandığında anti-VEGF sonrası endoftalmi oranı yüksek görünmemektedir. Bizim serimizde bevacizumab enjeksiyonu sonrası endoftalmi gelişen 1 olgu ile oranımız %0.23 olarak hesaplanmıştır. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki en sık kontaminasyon hastanın kendi florasından olmaktadır.<sup>45</sup> Bu nedenle enjeksiyon öncesi povidon iyodün ile oküler yüzeyin, kapak ve kirpiklerin temizlenmesi çok önemlidir.

Bizim serimizdeki endoftalmi oranının düşük olmasını da bu kurallara dikkat edilmesine bağlamaktayız. Endoftalmi gelişimindeki risk faktörlerinden biri olguda diyabet varlığıdır.<sup>11</sup> Bizim TA ve anti-VEGF sonrası endoftalmi gelişen 2 olgumuzda da diyabet olması bunu desteklemektedir. Bizim serimizdeki her iki endoftalmi olgusunda da ağrı mevcuttu. Görmelerinin el hareketi düzeyine düşmesi, hipopyon varlığı ve fundus reflesinin alınamaması nedeniyle olgular endoftalmi olarak değerlendirildi. Triamsinolon asetonid uygulanan olgunun ön kamara sıvısı örneklerinde üreme olmamasına karşın intravitreal antibiyotik tedavisine cevap vermesi de düşük virülanslı bir patojenin varlığını desteklemektedir. Bode ve ark.'ları vitreus kültürü pozitif olan olgulardan ancak % 43'ünde aköz hümede kültür pozitifliği elde etmişlerdir.<sup>46</sup> Bu nedenle kültürde üreme olmamasının enfeksiyöz bir etkeni dışlamadığını düşünmekteyiz.

Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada endoftalmi olgularından alınan vitreus materyalinde olguların %56,5'ünde üreme saptanmıştır.<sup>47</sup> Kültür pozitifliği kültür ortamının laboratuvara ulaştırılmasındaki gecikme ve uygunsuz ısı şartlarından etkilenebilmektedir. Ayrıca zor üreyen mikroorganizmaların varlığında da kültür pozitifliği oranı düşmektedir. Anti-VEGF yapılan olgunun vitreus örneğinde üreme olmamasını bu şartlara bağlamaktayız. Wong ve ark.'nın çalışmasında anti-VEGF enjeksiyonu sonrası VİH gelişimi %0.6, çalışmamızda ise benzer sıklıkta %0.7 oranında bulunmuştur.<sup>34</sup> Ancak subretinal hemoraji veya VİH'in KNV'nin olası komplikasyonlarından olduğu bilinmektedir. Bu durumda VİH'in bevacizumab enjeksiyonuna bağlı geliştiğini söylemek zordur. Ladas'ın 2000 anti-VEGF enjeksiyonunu içeren serisinde subkonjunktival hemoraji oranı %10 bulunmuştur. Subkonjunktival hemoraji aspirin kullanan olgularda anlamlı bir şekilde daha yüksektir.<sup>48</sup>

Normal korneal epitelde VEGF üretildiği bilinmektedir.<sup>49</sup> Teorik olarak anti-VEGF uygulamalarının epiteldeki dengeyi bozarak korneada yara iyileşmesi problemleri oluşturması beklenebilir. Ancak intravitreal bevacizumab sonrası herpetik epitelyal keratit gelişen bir olgu dışında bunu destekleyecek bir çalışma bulunmamaktadır.<sup>50</sup> Bizim serimizdeki tek olguda görülen epitel defekti de kısa sürede tedavi ile düzelmiştir.

Sistemik bevacizumab uygulamalarından sonra %3-%16 oranında hipertansiyon, %3.8 oranında arteriyel tromboembolizm gelişmektedir.<sup>51</sup> Ancak uluslararası çok merkezli çalışmada 5228 göze uygulanan bevacizumab sonrası kan basıncı yüksekliği, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay ve ölüm gibi sistemik yan etkilerin normal popülasyonla benzer oranda olduğu bulunmuştur.<sup>39</sup> Ülkemizdeki bazı çalışmalarda da sistemik yan etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir.<sup>52,53</sup> Buna karşın Demirçelik ve ark. olgularının %0.52'sinde geçici iskemik atak, %0.26'sında arteriyel kan basıncı artışı görmüşlerdir.<sup>12</sup> Wong ve ark. intravitreal bevacizumab sonrası önceden varolan hipertansiyon ve baş ağrısında kötüleşme kaydettiklerini belirtmişlerdir.<sup>34</sup> Bizim çalışmamızda ise anti-VEGF'lerin intravitreal uygulamasından sonra herhangi bir sistemik yan etki görülmemiştir.

Sonuç olarak intravitreal TA uygulamaları GİB'i artırıcı ve katarakt oluşturuca etkilere sahiptir. Anti-VEGF ajanlar olan bevacizumab, ranibizumab ve pegaptanib sodyumun GİB artışı ve katarakt oluşumu üzerine etkisi gözlenmemiştir. İntravitreal olarak uygulanan TA ve anti-VEGF ajanlar endoftalmi açısından uygulama kurallarına dikkat edildiğinde benzer güvenlik profiline sahiptir. Bunların dışında klinik önem gösteren göze ait ya da sistemik bir komplikasyonla karşılaşılmasıdır. Bu tedavilerin güvenilirliğinin daha iyi belirlenebilmesi için prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ohm J.: Über die Behandlung der Netzhautablosung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol. 1911;79:442-450.
2. Tuncer S, Yılmaz S, Urgancıoğlu M, Tugal-Tutkun I.: Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behcet disease. J Ocul Pharmacol Ther. 2007;23:395-401.
3. Aggio FB, Muccioli C, Belfort R Jr.: Intravitreal triamcinolone acetonide as an adjunct in the treatment of severe ocular toxoplasmosis. Eye. 2006;20:1080-1082.
4. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al.: Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. Ophthalmology. 2001;108:765-772.
5. Liggett PE, Colina J, Chaudhry NA, et al.: Triple therapy of intravitreal triamcinolone, photodynamic therapy, and pegaptanib sodium for choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol. 2006;142:1072-1074.
6. Gillies MC, Larsson J.: The effect of intravitreal triamcinolone on foveal edema in exudative macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2007;144:134-136.
7. Batioglu F, Ozmert E, Parmak N, ve ark.: Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema. Int Ophthalmol. 2007;27:299-306.
8. Ramezani A, Entezari M, Moradian S, et al.: Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion; a randomized clinical trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006;244:1601-1606.
9. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol. 2002;86:247-248.
10. Mason JO, Milton FW, Feist RM, et al.: Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. Retina. 2008;28:564-567.
11. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al.: Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. Am J Ophthalmol. 2003;136:791-796.

12. Demirçelik G, Önen M, Yazar Z, ve ark.: İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ilişkili göze ait ve sistemik komplikasyonlar. *Ret-Vit.* 2009;17:269-272.
13. Yang CS, Chen MJ, Chou CK, et al.: Refractory severe ocular hypertension after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmologica.* 2005;219:413-415.
14. Özkiriş A, Erkilic K.: Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:63-68.
15. Şimşek T, Soykan E, Elgin U, ve ark.: İntravitreal triamsinolon asetonidin göz içi basıncına olan etkisi. *T. Oft. Gaz.* 2006;36:411-415.
16. Jonas JB, Degengring RF, Kampeter BA, et al.: Duration of the effect of triamcinolone acetonide as treatment of diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:158-160.
17. Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, et al.: Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:286-287.
18. Erol N, Bozca T, Yıldırım N, ve ark.: Vitreus içi triamsinolon uygulamasının erken dönem göz içi basıncına etkisi. *Ret-Vit.* 2005;13:215-217.
19. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R.: Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:24-27.
20. Wordinger RJ, Clark AF.: Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. *Prog Retin Eye Research.* 1999;18:629-667.
21. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al.: Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology.* 2003;110:681-686.
22. Koç T, Koçak N, Kaynak S, ve ark.: İntravitreal triamsinolon asetonid uygulaması sonrası göz içi basınç artışı ve etyolojide etkili faktörler. *T. Oft. Gaz.* 2009;39:37-42.
23. Jonas JB, Schlichtenbrede F.: Visual acuity and intraocular pressure after high-dose intravitreal triamcinolone acetonide in selected ocular diseases. *Eye.* 2008;22:869-873.
24. Özdek S, Aydın B, Gürelik G, et al.: Effect of intravitreal triamcinolone injection on macular edema and visual prognosis in central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol.* 2005;26:27-34.
25. Smithen LM, Maranan OL, Spaide RF.: Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:740-743.
26. Park HY, Yi K, Kim HK.: Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Korean Journal of Ophthalmol.* 2005;19:122-127.
27. Taşkapılı M, Yılmazlı C, Kocabora S, ve ark.: İntravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu sonrası dirençli göz içi basınç yüksekliğinde trabekülektomi. *Glo-Kat.* 2008;3:29-32.
28. Agrawal S, Agrawal J, Agrawal TP.: Management of intractable glaucoma following intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:575-576.
29. Özdek Ş.: İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası dirençli glaukom. *Glo-Kat.* 2006;1:219-220.
30. Jalil A, Fenerty C, Charles S.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: an unreported complication. *Eye.* 2007;21:1541.
31. Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ, et al.: Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2009;40:293-295.
32. Eser E, Kayıkçıoğlu Ö.: Diyabetik makula ödeminde 20 mg ve 4 mg intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması. *Ret-Vit.* 2007;15:253-257.
33. Kocabora S, Kucuksahin H, Gulkilik G, et al.: Treatment of diabetic macular edema with intravitreal triamcinolone acetonide injection: functional and anatomical outcomes. *J Fr Ophthalmol.* 2007;30:32-38.
34. 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.
35. Dinç UA, Özdek Ş, Gürelik G, ve ark.: İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrasında psödomonas aeruginosa endoftalmisi. *Ret-Vit.* 2006;14:311-313.
36. Sutter FK, Gillies MC.: Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:972-974.
37. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al.: Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina.* 2003;23:686-691.
38. Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH, et al.: Infectious and non-infectious endophthalmitis after intravitreal high-dose triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:579-580.
39. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E.: The international intravitreal bevacizumab safety survey: Using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1334-1349.
40. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al.: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:2805-2816.
41. Heier JS, Antosyk AN, Pavan PR, et al.: Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A Phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology.* 2006;113:642.
42. Tornambe PE, Hilton GF.: The Retinal Detachment Study Group. Pneumatic retinopexy. A multicenter randomized controlled clinical trial comparing pneumatic retinopexy with scleral buckling. *Ophthalmology.* 1989;96:772-784.
43. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, et al.: Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina.* 2004;24:676-698.
44. Engstrom RE, Holland GN.: Local therapy for cytomegalovirus retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:376-385.
45. Ta CN.: Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina.* 2004;24:699-705.
46. Bode DD Jr, Gelender H, Forster RK.: A retrospective review of endophthalmitis due to coagulase-negative staphylococci. *Br J Ophthalmol.* 1985;69:915-919.
47. Altan T, Kapran Z, Altan ÇA, ve ark.: Akut Postoperatif Endoftalmide Tedavi Yaklaşımları ve Sonuçları. *Ret-Vit.* 2004;12:116-121.
48. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, et al.: Intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina.* 2009;29:313-318.
49. Philipp W, Speicher L, Humpel C.: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2514-2522.
50. Khalili MR, Mehdizadeh M, Mehryar M.: Herpetic epithelial keratitis after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Cornea.* 2009;28:360-362.
51. Saif MW, Mehra R.: Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:553-566.
52. Eken V, Batioğlu F, Özmert E, ve ark.: Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminin tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkinliği. *Ret-Vit.* 2009;17:171-175.
53. Küsbeci T, İnan ÜÜ, Yavaş G, ve ark.: Retina ven tıkanıklığına bağlı makula ödeminde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun uzun dönem sonuçları. *Ret-Vit.* 2009;17:88-92.