

Intravitreal Enjeksiyon Sonrası Endoftalmi Görülme İnsidansı

Incidence of Endophthalmitis Following the Intravitreal Injections

Revan YILDIRIM KARABAĞ¹, Gölgeç ÇETİN DORA², Melih PARLAK³, Ali Osman SAATCI⁴

ÖZ

Amaç: İntravitreal enjeksiyon tedavisi sonrasında görülen endoftalmi sıklığını belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2004-Mayıs 2013 tarihleri arasında bir retina uzmanının takibinde olan ve intravitreal enjeksiyon yapılan olguların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Başka bir tedavi merkezinden enjeksiyon sonrası endoftalmi tanısı ile sevk edilen olgular, çalışmaya dahil edilmedi.

Sonuçlar: Çalışmaya 788 hastanın 1054 gözü dahil edilirken, çalışma süresi boyunca toplam 3925 intravitreal enjeksiyon uygulandı. Bir göz başına ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı 3.72 ± 3.43 (1-22) olarak hesaplandı. Hastaların ortalama yaşı 67.04 ± 13.55 (5-94 yaş) ve kadın/erkek oranı $371/417$ (%47.1/%52.9) idi. Ortalama takip süresi 31.92 ± 22.91 aydı (1-144 ay arası). Geriye dönük yaklaşık 10 yıllık sürede toplam dört endoftalmi olgusu tespit edildi. Enjeksiyon başına endoftalmi insidansı %0.10 (4/3925) bulunurken, tedavi edilen göz başına endoftalmi sıklığı %0.38 (4/1054) olarak tespit edildi.

Tartışma: Endoftalmi, intravitreal enjeksiyon sonrasında nadir görülen, fakat morbiditesi yüksek bir komplikasyondur. Bu komplikasyonun sıklığını en alt düzeye indirmek için uygulayıcı kliniklerin kendi verilerini ve risk faktörlerini değerlendirmesi yararlı bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Endoftalmi, intravitreal enjeksiyon.

ABSTRACT

Purpose: To report the incidence of acute postoperative endophthalmitis secondary to intravitreal injections.

Materials and Methods: A retrospective review of patients who were followed by a single retinal specialist and treated with intravitreal injections between January 2004 to May 2013. Patients who were referred from other clinics as endophthalmitis were not included.

Results: During the study interval, 3925 intravitreal injections were performed in 1054 eyes of 788 patients. The mean number of injection per eye was 3.72 ± 3.43 (Range, 1-22). The mean age of the participants was 67.04 ± 13.55 (Range, 5-94 years). 371 participants (47.1%) were female and 417 participants (52.9%) were male. Mean follow-up was 31.92 ± 22.91 month (Range, 1-144 months). Four endophthalmitis cases were noted over the last 9 years. The overall incidence of endophthalmitis was 0.10% per injection (4 of 3925 injections) and 0.38% per eye (4 of 1054 eyes).

Conclusions: Endophthalmitis is a rare but serious complication that may occur after any intravitreal injection. To reduce its incidence, clinics should evaluate their own data and elucidate the risk factors.

Key Words: Endophthalmitis, intravitreal injection.

1- M.D., Manisa State Hospital, Eye Clinic, Manisa/TURKEY
YILDIRIM KARABAG R., revanyildirim@yahoo.com

2- M.D. Asistant, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY
CETIN DORA G., drgolgem@hotmail.com

3- M.D., Klinikum Konstanz, Belegabteilung für Augenheilkunde,
Konstanz/GERMANY
PARLAK M., melih.parlak@yahoo.de

4- M.D. Professor, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY
SAATCI A.O., osman.saatici@deu.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 02.11.2014

Kabul Tarihi - Accepted: 26.11.2014

Ret-Vit 2015;23:199-205

Yazışma Adresi/Correspondence Adress: M.D., Professor, Ali Osman SAATCI
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Izmir/TURKEY

Phone: +90 532 743 70 71

E-mail: osman.saatici@deu.edu.tr

GİRİŞ

Günümüzde intravitreal enjeksiyon (İVE) tedavisi için endikasyonların ve tedavi ajanlarının giderek artması bu tedavinin olası risklerinin de önemini arttırmıştır. İntravitreal enjeksiyon girişiminin endoftalmi, üveit, retinal yırtık, regmatojen retina dekolmanı (RRD), travmatik katarakt, intraoküler hemoraji gibi görmeyi tehdit eden komplikasyonları bildirilmiştir.¹⁻⁴ Uygulanan ajanların yarı ömrünün kısa olması, enjeksiyon girişiminin sık tekrarlanmasını gerektirmektedir. Dolayısıyla uygulama sıklığı ile komplikasyon riski de artabilmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde anti-VEGF ajanların İVE’u sonrası endoftalmi oranının %0.056 olduğu ve 1779 enjeksiyonda bir görüldüğü bildirilmiştir.⁵ Enjeksiyon etkeni olarak bakteriler İVE sonrası endoftalminin en sık nedenini oluşturmakta olup, en sık izole edilen patojen ise koagülaz negatif stafilokoklardır.⁶

Çalışmamızda, üçüncü basamak bir göz kliniğinde uygulanan İVE sonrası görülen endoftalmi insidansını belirlemeyi ve bu komplikasyon için olası risk faktörlerini tartışmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde Ocak 2004-Mayıs 2013 tarihleri arasında bir retina uzmanının (A.O.S.) takibinde olan ve İVE tedavisi uygulanan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Başka tedavi merkezlerinden, İVE sonrası endoftalmi tanısıyla sevk edilen olgular, çalışma dışında bırakıldı. İntravitreal enjeksiyon sonrasında endoftalmi gelişen hastaların klinik bulguları ve ameliyat kayıtları ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu’ndan onay alındı (Sayı:91930332/127). Tüm İVE’lar %0.5 proparain (Alcon Laboratuvarları Ticaret A.Ş., Beykoz, İstanbul) ile topikal anestezi altında ameliyathanede gerçekleştirildi. Girişim öncesi gerekli midriazis %2.5 fenilefrin hidroklorür (HCl) (Alcon Laboratuvarları Ticaret A.Ş., Beykoz, İstanbul), %0.5 tropikamid (Bilim İlaç Sanayi Ve Ticaret A.Ş., Maslak, İstanbul) ve %1 siklopentolat HCl (Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Vefa, İstanbul) ile sağlandı. Enjeksiyon öncesinde %5’lik povidon iodin alt fornikse damlatılıp en az 5 dakika beklenildi. Perioküler cilt ve göz kapakları %10’luk povidon iodin çözeltisi ile silindikten sonra hastanın başı steril göz örtüsü ile örtüldü ve blefarosta ile kapak ve kirpikler enjeksiyon sahasından uzaklaştırıldı. İntravitreal enjeksiyon, fakik hastalarda limbustan 4 mm, psödo-fak ve afak hastalarda

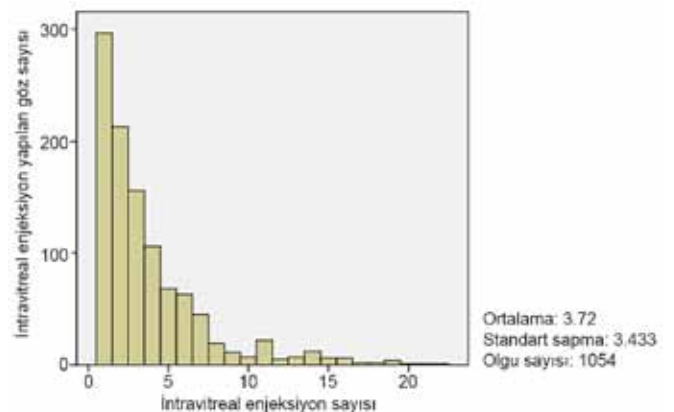
limbustan 3.5 mm uzakta olacak şekilde, alt temporal kadrandan uygulandı. Triamsinolon asetonid (TA) için 27 gauge (G); ranibizumab, bevacizumab ve diğer ilaçlar için 30 G iğne kullanıldı. İntravitreal enjeksiyon sonrasında iğne çekilirken steril pamuk uçlu aplikatör ile giriş yerine bası uygulanarak ilaç reflüsü ve vitreus prolapsı önlenmeye çalışıldı. Enjeksiyon sonrasında oküler yüzeye %1 fusidik asit visköz göz damlası (Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Vefa, İstanbul) uygulandı. Hastalara 5 gün süre ile günde 6 kez %0.3 ofloksasin (Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Vefa, İstanbul) göz damlası ve günde 2 kez %1 fusidik asit visköz göz damlası uygulamaları önerildi. Hastalarda girişim öncesi topikal antibiyotik kullanılmadı.

Endoftalmi tanısı klinik olarak görme kaybı, ağrı, konjonktival kızarıklık, siliyer enjeksiyon, ön kama-ra reaksiyonu, hipopiyon ya da vitritis gibi şikayet ve bulguların varlığıyla konuldu. Endoftalmi tanısı alan tüm olgulardan tedavi öncesi vitreus örneği alındı. Alınan örnekler direkt bakı ile değerlendirildi, kültür ve antibiyogram için besi yerlerine ekildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Kalitatif verilerin değerlendirilmesinde sıklık ve yüzde kullanıldı, kantitatif verilerin değerlendirilmesinde ise tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama ve standart sapma) uygulandı.

BULGULAR

Ocak 2004 tarihinden itibaren toplam 788 hastanın 1054 gözü tedavi edildi. Toplam 3925 İVE uygulanırken, bir göze ortalama 3.72 ± 3.43 (1-22) İVE yapıldı (%95 güven aralığı 3.52-3.93) (Grafik). Tedavi edilen olguların ortalama yaşı 67.04 ± 13.55 yılı (5-94 yaş arası). Hastaların 371’i (%47.1) kadın, 417’si (%52.9) erkekti. Hastaların özgeçmişinde 377 hastada (%47.8) diyabetes mellitus, 411 hastada (%52.2) arteriyel hipertansiyon mevcuttu. Ortalama takip süresi 31.92 ± 22.91 aydı (1-144 ay arası).



Grafik: Her bir göze yapılan toplam enjeksiyon sayısı.

Uygulanan intravitreal tedavi ajanları ve sıklıkları tablo 1'de gösterilmiştir: %23.8 (932 enjeksiyon) rani-bizumab (Lucentis, Genentech, South An Francisco, California, USA), %20.2 (793 enjeksiyon) bevacizumab (Altuzan, Roche, İstanbul, Türkiye), %9.1 (358 enjeksiyon) pegaptanib sodyum (Macugen, Eyeteck ve Pfizer, New York, USA), %21.3 (835 enjeksiyon) 2 mg TA(Sinacort-A flakon (40 mg/ml TA), İbrahim Ethem Ulagay İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye), %23.4 (918 enjeksiyon) 4 mg TA, %2.3 (91 enjeksiyon) diğer ilaçlar (1mg TA, gansiklovir, deksametason). En sık tedavi endikasyonları sırasıyla %45 oranında (474 göz) diyabetik maküla ödemi (DMÖ), %38.3 oranında (404 göz) yaşa bağlı maküla dejeneransı (YBMD) olarak izlenmiştir. İntravitreal enjeksiyonlar için hastalık endikasyonları tablo 2'de özetlenmiştir. Taranan dosyalar arasında 9 yıllık süre içerisinde 4 gözde İVE sonrası endoftalmi görüldü (4/3925; %0.10). Tedavi edilen göz başına endoftalmi gelişme sıklığı %0.38 (4/1054) olarak hesaplandı.

Tablo 1: İntravitreal uygulanan ilaç yüzdeleri.

İlaç	İntravitreal enjeksiyon sayısı	Yüzde (%)
Ranibizumab	932	23.74
Bevacizumab	835	20.20
Pegaptanib sodyum	358	9.12
Triamsinolon asetonid 2 mg	835	21.27
Triamsinolon asetonid 4 mg	907	23.39
Triamsinolon asetonid 1 mg	48	1.22
Gansiklovir	40	1.02
Deksametazon	3	0.07

Tablo 2: İntravitreal enjeksiyon için tedavi endikasyonları.

Hastalık	Tedavi edilen göz sayısı	Yüzde (%)
Diyabetik maküla ödemi	474	45.0
Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu	404	38.3
Kistoid maküla ödemi	49	4.6
Santral retinal ven oklüzyonu	46	4.4
Retinal ven dal oklüzyonu	40	3.8
Posterior üveit	15	1.4
Diğer	26	2.6

Dört endoftalmi olgusundan alınan vitreus örneklerinden 2 olguda kültürde üreme oldu. Bir olguda streptococcus mitis ve streptococcus salivarius ürerken, diğer olguda koagülaz negatif staphylococcus aureus üredi.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Yetmişdört yaşında kadın hasta kliniğimize ilk kez 2006 yılında sol gözde az görme şikayeti ile başvurdu. Başlangıç düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) 2/10 (0.7 LogMAR) düzeyindeydi. Hastanın sol gözüne okült koroid neovaskülarizasyonu ve pigment epitel dekolmanı nedeni ile 3 ardışık intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulandı. Son İVE'den 5 gün sonra hasta sol gözde görme azlığı ve kızarıklık şikayeti ile başvurdu. Görme keskinliği el hareketi düzeyinde olan hastaya, sol akut endoftalmi tanısı ile vitreus-tan örnek alınıp intravitreal 1 mg/0.1 ml vankomisin, 2 mg/0.1 ml seftazidim ve 0.4mg/0.1ml deksametazon enjeksiyonu yapıldı. Ayrıca tıbbi tedavisi saat başı deksametazon sodyum fosfat damla (Liba Laboratuvarları A.Ş., Kavacık, İstanbul), saat başı fortifiye vankomisin damla, günde 3'er kez siklopentolat HCl, tropikamid %0.5, fenilefrin HCl %2.5 damla ve günde 2 kez siprofloksasin 750 mg tablet (Biofarma İlaç Sanayi Ltd. Şti., Samandıra, İstanbul) olarak düzenlendi. Kültür sonucunda üreme tespit edilmedi. Hastanın endoftalmi tanısından 4 hafta sonra başka bir merkezde sol göze pars plana vitrektomi uygulandı. Yaklaşık 7 ay sonra sol gözden sorunsuz katarakt operasyonu olan hastanın en son DEİGK'i 2 metreden parmak sayma (mps), (1.51 LogMAR) olarak belirlendi.

Olgu 2

Sekseniki yaşında kadın hasta kliniğimize ilk kez 2008 yılında sol gözde az görme şikayeti ile başvurdu. Sol gözde DEİGK 1/10 (1.00 LogMAR) olan hastaya sol okült subretinal neovasküler membran (SRNM) tanısı ile 2 mg TA ve bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Bir hafta sonra sol gözde ağrı şikayeti ile başvuran hastaya sol akut endoftalmi tanısı konuldu. Vitreus-tan örnek alınıp intravitreal 1 mg/0.1 ml vankomisin ve 2 mg/0.1 ml seftazidim enjeksiyonu yapıldı. Topikal olarak deksametazon saat başı, lomefloksasin %0.5 (Alcon Laboratuvarları Tic. A.Ş., Beykoz, İstanbul) saat başı, siklopentolat HCl, tropikamid %0.5 ve fenilefrin %2.5 günde 3 kez ve siprofloksasin 750 mg tablet günde 2 kez başlandı. Alınan vitreus örneğinin kültür sonucunda streptococcus mitis ve streptococcus salivarius üremesi saptandı. Ancak hasta sonraki takiplerine gelmedi.

Olgu 3

Ellialtı yaşında erkek hasta kliniğimize 2005 yılında sağ gözde yaklaşık 6 aydır devam eden görme azlığı nedeni ile başvurdu. Başvuru anında sağ gözünün DEİGK'i 3/10 (0.5 LogMAR) seviyesindeydi. Sağ üst maküler ven oklüzyonu tanısı ile sağ göze 4 mg TA enjeksiyonu uygulandı. Bir hafta sonra maküler

ödem gerileyince makülaya grid lazer fotokoagülasyon yapıldı. Takibinin 21. ayında sağ gözünde lens kesafeti gelişmesi üzerine katarakt ekstraksiyonu ile intravitreal TA enjeksiyonu uygulandı. Toplam 54 aylık takibinde 10 kez intravitreal TA enjeksiyonu ile tedavi edilen olgunun ılımlı göz içi basınç artışı için topikal bir antiglokomatöz damla eklendi. Sağ göze yapılan en son TA enjeksiyonundan 5 gün sonra hasta aynı gözde bulanık görme şikayeti ile başvurdu. Hastanın sağ gözünün DEİGK'i 2-3 mps (1.40 LogMAR) düzeyinde ölçüldü ve sağ akut endoftalmi tanısı konuldu (Resim 1a ve b). Vitreustan örnek alınıp intravitreal 1mg/0.1ml vankomisin ve 2 mg/0.1 ml seftazidim enjeksiyonu yapıldı . Topikal tedavisi saat başı prednisolon asetat %1 (Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Vefa, İstanbul), moxifloksasin %0.5 (Alcon Laboratuvarları Tic. A.Ş., Beykoz, İstanbul) günde 6 kez ve siklopentolat HCl günde 3 kez olarak düzenlendi ve hasta günlük takip edildi. Vitreus örneğinden ekilen kültür sonucunda koagülaz negatif stafilkok tespit edildi. Endoftalmi atağı açıldıktan sonra arka kapsül arkasında İVE'a bağlı silikon damlacık görüldü (Resim 1c). Takibinin 2. ayında hastanın DEİGK'i 5/10 (0.3 LogMAR) seviyesine yükseldi. İlk endoftalmi atağından sonraki 7 ay içinde hasta 3 kez daha sağ nüks endoftalmi tanısı ile kliniğe yatırılıp, vitreus biyopsisi alındıktan sonra endoftalmi tedavisi uygulandı. Vitreus kültürlerinde üreme saptanmadı. Hastanın son bir yıldır DEİGK'i 5/10 (0.3 LogMAR) seviyesinde olup makula ödemi devam etmesine karşın İVE uygulanmamaktadır.

Olgu 4

Atmışbeş yaşında kadın hasta kliniğimize ilk kez 2013 yılında her iki gözde az görme şikayeti ile başvurdu. On sekiz yıldır tip-2 diyabeti olan ve 4 yıldır insülin kullanan hastanın sağ gözde DEİGK 4/10 (0.4 LogMAR), sol gözde 3/10 (0.52 LogMAR) olarak tespit edildi. Bilateral proliferatif diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödemi tanısı ile bilateral 4 mg TA enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası panretinal lazer fotokoagülasyon yapılması planlanan hasta, 4 gün sonra sağ gözde görme azalması şikayeti ile başvurdu. Hastaya sağ akut endoftalmi tanısı kondu.

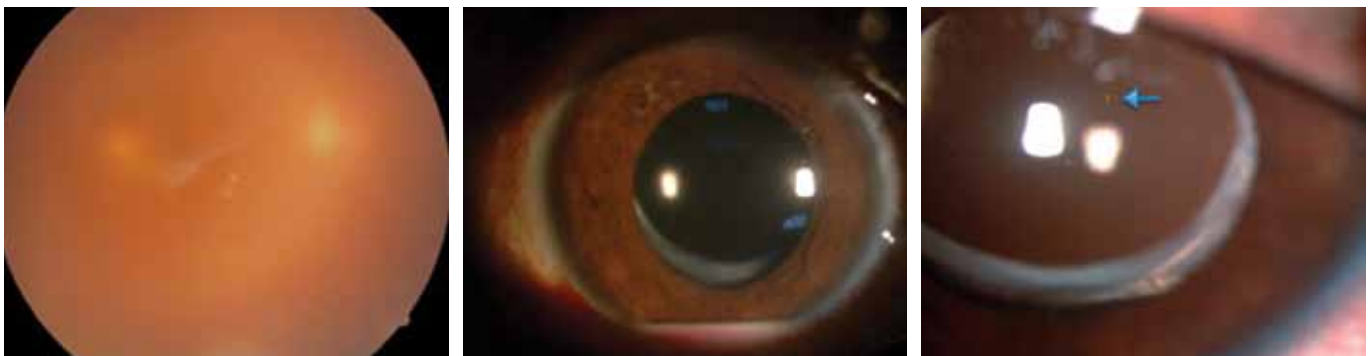
Vitreustan örnek alınıp intravitreal 1mg/0.1ml vankomisin ve 2 mg/0.1ml seftazidim enjeksiyonu yapıldı. Topikal tedavisinde saat başı deksametazon ve lomefloksasin uygulandı ve günde 3 kez siklopentolat, tropikamid ve fenilefrin ile pupilla dilatasyonu sağlandı. Ayrıca tedaviye günde 2 kez 750 mg oral siprofloksasin ile sistemik antibiyoterapi eklendi. İki gün sonra kültür için tekrar örnek alınıp pars plana vitrektomi ve 360° endolazer retinopeksi uygulandı. Kültür sonucunda üreme olmadı. Bir yıl sonra hastanın sağ gözde DEİGK'i 5/10 (0.3 LogMAR) seviyesine ulaştı (Resim 2a,b).

TARTIŞMA

Günümüzde intravitreal enjeksiyon uygulamaları her geçen gün olarak artmaktadır. Mükerrer enjeksiyonların gerekliliği, tedavi ajanlarının artması ve tıbbi endikasyonların genişlemesi sayıyı arttırmaktadır. Birleşik Krallıkta yapılan bir çalışmada demografik değişime bağlı olarak 2010 yılında yaklaşık 145.000 olan yaş tip YBMD hasta sayısının, 2020 yılında 190.000'e yükseleceği belirtilmiştir.⁷

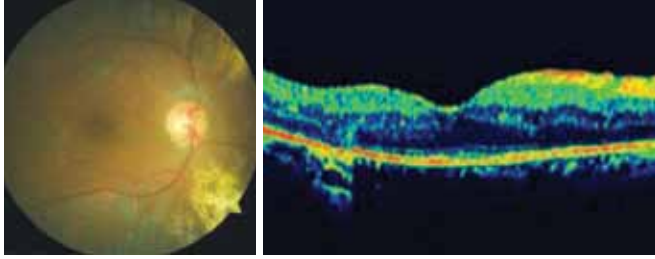
İntravitreal enjeksiyon sonrası lokal ve sistemik komplikasyonlar nadir görülmekle birlikte, oküler komplikasyonlar arasında endoftalmi ciddi görme kaybına sebep olabilir. Güncel insidans çalışmalarında İVE sonrası endoftalmi sıklığı %0.029-0.03 arasında bulunmuştur.⁸⁻⁹ Ülkemizde Alkın ve ark.,¹⁰ verilerine göre İVE başına endoftalmi gelişme oranı TA grubunda %0.29 ve anti-VEGF grubunda %0.23 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 3925 İVE uygulamasının sonucunda 4 hastada endoftalmi görülmüştür ve her bir İVE için endoftalmi gelişme oranı %0.10 bulunmuştur.

Son 10 yılda birçok intravitreal ajan yaş tip YBMD, DMÖ, retinal ven oküzyonu (RVO) gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlandı ve bu ajanların etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek için çok sayıda çok merkezli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda belirtilen enjeksiyon başına endoftalmi gelişme riski %0-0.34 arasında değişmektedir (Tablo 3).¹¹⁻²³ Yaş tip YBMD nedeni ile 4303 bevacizumab enjeksiyonunun yapıldığı PACORES çalışmasında 7 endoftalmi olgusu (%0.16) tespit edilmiştir.¹²



Resim 1a-c: Olgu 3 a) Sağ göz ilk endoftalmi atağı sonrası, tedavi öncesi fundus görünümü, b) Sağ göz ön segment görünümü (tedavi öncesi), c) Sağ göz tedavi sonrası arka kapsül arkasındaki silikon damlacık (mavi ok).

Bevacizumab enjeksiyonunda tek şişeden bir çok hastaya ilaç çekilmesinin endoftalmi riskini arttırdığı, hatta endoftalmi salgınına neden olduğu bildirilmiştir.²⁴ Oysa PACORES çalışmasında dikkat çekici olarak endoftalmi olan 7 hastadan 6'sına tek kullanımlık steril şırınga ile enjeksiyon yapıldığı belirtilmiştir.¹²



Resim 2a-b: Olgu 4 a) Sağ göz vitrektomi sonrası fundus görünümü b) Sağ göz vitrektomi sonrası makülanın optik koherans tomografi görüntüsü.

Yaş tip YBMD hastalarına pegaptanib sodyum enjeksiyonunun yapıldığı VISION çalışmasında 1. yılda endoftalmi oranı enjeksiyon başına %0.16 (12/7545) iken 2. yılda %0.10 (4/4091), ve 3. yılda %0.06 (2/3227)'a düştüğü bildirilmiştir.^{13,25} İlk yıl endoftalmi oranındaki yükseklik nedeni ile diğer intraoküler cerrahilerde olduğu gibi steril hazırlık, steril örtü örtülmesi, enjeksiyon öncesine antibiyotik ya da povidin iodin kullanılması gibi değişiklikler yapılmıştır.²⁵ Endoftalmi oranındaki bu düşüş aseptik tekniğin öneminin vurgulandığı bu protokol değişikliklerine ve retina uzmanlarının iyi adapte olmalarına bağlanmıştır.¹³

Çalışmamızda bir hastada (olgu 4) aynı gün uygulanan bilateral 4 mg TA enjeksiyonu sonrasında sadece sağ gözünde endoftalmi gelişti. Lima ve ark.,²⁶ çalışmalarında ofis şartlarında 1534 bilateral aynı gün anti-VEGF enjeksiyonu sonrasında kültür pozitif

Tablo 3: Literatürde yer alan önemli anti-vegf tedavi çalışmaları ve endoftalmi görülme oranları.

Çalışma grubu	Hastalık	Uygulanan ilaç	Enjeksiyon yapılan göz sayısı/ İntravitreal enjeksiyon sayısı	Endoftalmi sayısı	Enjeksiyon başına prevalans (%)
Rosenfeld ve ark., ¹¹ (2006) MARINA	YBMD	Ranibizumab	477/10443	5	0.05
Wu ve ark., ¹² (2008) PACORES	YBMD	Bevacizumab	1173/4303	7	0.16
Singerman ve ark., ¹³ (2008) VISION	YBMD	Pegaptanib sodyum	422/3227	2	0.06
Brown ve ark., ¹⁴ (2009) ANCHOR	YBMD	Ranibizumab	240/5921	3	0.05
		Boş enjeksiyon (PDT grubu)	143/2571	0	0
Heier ve ark., ¹⁵ (2012) VIEW 1 ve VIEW 2	YBMD	VEGF-Trap-Göz	1817/22621	3	0.01
		Ranibizumab	595/7228	3	0.04
Martin ve ark., ¹⁶ (2012) CATT	YBMD	Ranibizumab	599/7547	4	0.05
		Bevacizumab	586/8263	7	0.08
Scott ve ark., ¹⁷ (2009) SCORE	RVDO	1 mg TA	136/299	0	0
		4 mg TA	138/290	1	0.34
Brown ve ark., ¹⁸ (2011) BRAVO	RVDO	Boş enjeksiyon	123/1087	0	0
		Ranibizumab	253/2108	1	0.05
Campochiaro ve ark., ¹⁹ (2011) CRUISE	SRVO	Boş enjeksiyon	115/1024	0	0
		Ranibizumab	248/2258	0	0
Boyer ve ark., ²⁰ (2012) COPERNICUS	SRVO	Boş enjeksiyon	74/392	0	0
		VEGF-Trap-Göz	114/661	1	0.15
Holz ve ark., ²¹ (2013) GALILEO	SRVO	Boş enjeksiyon	68/408	0	0
		VEGF-Trap-Göz	104/624	0	0
Lang ve ark., ²² (2013) RESTORE	DMÖ	Ranibizumab	166/2473	0	0
Brown ve ark., ²³ (2013) RISE and RIDE	DMÖ	Boş enjeksiyon	257/1896	0	0
		Ranibizumab	502/14550	6	0.06
Mevcut çalışma	Tüm endikasyonlar	Ranibizumab, Bevacizumab, TA, vs.	1054/3925	4	0.10

YBMD; Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı, RVDO; Retinal Ven Dal Oklüzyonu, SRVO; Santral Retinal Ven Oklüzyonu, PDT;Fotodinamik Tedavi, TA; Triamsinolon Asetonit.

endoftalmi insidansını %0.065 olarak belirtilerek, aynı gün bilateral İVE'nun endoftalmi riskini arttırmadığını savunmuşlardır. Bu çalışmayla birlikte birçok çalışmada da bilateral aynı gün İVE'un güvenilirliği gösterilmiştir.²⁷⁻³⁰ Bunun dışında literatürde bilateral İVE sonrası bilateral endoftalmi görülen olgu sunumları da mevcuttur.^{31,32} Chao ve ark.,³⁰ önerdiği gibi biz de bilateral aynı gün İVE'larda hastanın her bir gözüne farklı bir hastaymış gibi davranılmasını önermekteyiz.

Günümüzde İVE'lar ameliyathane şartlarında yapılırken bazı ülkelerde ofis şartlarında da uygulanmaktadır. Tabandeh ve ark.,³³ bir çalışmada ameliyathane ve ofis şartları endoftalmi riski açısından karşılaştırılmıştır. Ameliyathane şartlarında İVE öncesi antibiyotik, cerrahi maske, steril göz örtüsü, steril eldiven, steril blefarosta kullanılmış ve konuşma kısıtlanmıştır. Ofis şartlarında ise bu tedbirler alınmadan İVE öncesinde sadece topikal povidon iodin uygulanmış ve işlem steril olmayan şartlarda yapılmıştır. Çalışma sonuçlarında ameliyathane ve ofis şartlarında enjeksiyon sıklığı sırasıyla %0.065 ve %0.035 belirtilmiştir ve tartışmada %5 povidin iodin önemine dikkat çekilmiştir. Speaker ve ark.,³⁴ da işlem öncesi povidon iodin kullanımının endoftalmiyi önlemek için kanıtlanmış tek önlem olduğunu belirtmişlerdir. İntravitreal enjeksiyonun steril koşullarda, işlem öncesinde birkaç kez povidon iodin damlatılarak ve steril spekulum kullanılarak yapılması endoftalmi sıklığını azaltmada önemlidir.^{1,35,36}

Fileta ve ark.,⁵ yayınladıkları metaanalizde, İVE sonrası endoftalmi gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde kültür sonucunun üreme görüldüğü bildirilmiştir. En sık izole edilen etkenlerin sırasıyla %38.24 oranında koagülaz negatif stafilkoklar ve %29.41 oranında streptokok türlerinin olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatür bilgisine benzer olarak dört hastanın ikisinde kültür sonucunda üreme tespit edildi. Bir olguda koagülaz negatif stafilkok ürerken, diğer hastada streptococcus mitis ve streptococcus salivarius izole edildi. McCannel'in³⁵ yaptığı metaanalizde İVE sonrasında streptokok türlerine bağlı olan endoftalmi diğer oküler cerrahilere göre 3-4 kat daha sık olduğu saptanmıştır. Streptokok türlerinin oral flora ya da damlacık yolu ile bulaşabileceği için İVE sırasında maske kullanımının ve konuşmamanın önemi vurgulanmıştır.^{37,38}

Çalışmamızda İVE sırasında, TA için 27 G, ranibizumab, bevacizumab ve diğer ilaçlar için 30 G iğne kullanıldı. Tufan ve ark.,³⁹ yaptıkları çalışmada İVE sonrası endoftalmi riski açısından 27 G ve 30 G iğneleri karşılaştırmışlardır ve kontaminasyon riski açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Rekürren endoftalmi ile karşılaştığımız 3. olguda takiplerde intraoküler lens arkasında silikon damlacık gördük. Bu silikon damlacık İVE yapılan enjektörlerden kaynaklanmaktadır. Literatürdeki bazı çalışmalarda da İVE sonrasında vitreusta silikon yağı damlacığı görüldüğü bildirilmiştir.⁴⁰⁻⁴³ Ness ve ark.,⁴² çalışmasında İVE sonrasında 1 olguda retinal abse şeklinde enfeksiyöz endoftalmi ve 10 hastada ciddi toksik vitritis tespit edilmiştir. Erken dönemde (<48 saat) oluşan vitritisin, enjektör malzemesine bağlı olarak toksik bir reaksiyon olabileceğini düşünmüşlerdir. Nitekim enjektör markasını değiştirdikten sonra benzer olgulara rastlamamışlardır. Kocabora ve ark.,⁴³ intravitreal pegaptanib enjeksiyonu yaptıkları 3 olguda silikon damlacık gördüklerini bildirmişlerdir. Bunun da önceden doldurulmuş enjektörlerden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Biz de 3. olgumuzdaki rekürren inflamasyon sebebinin bu silikon damlacık olabileceğini düşünmekteyiz, ancak o dönemde hangi marka enjektör kullanıldığı kaydedilmemiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında retrospektif olması ve kontrol grubunun olmaması belirtilebilir. Hastaların üçüncü basamak bir üniversite kliniğinde, tek bir retina uzmanının takibinde tedavi edilmesi ve tüm İVE'ların aynı prokolle uygulanmış olması önem arz etmektedir. Ayrıca 9 yıllık geriye dönük çalışma süresi, endoftalmi insidansının belirlenmesi ve yorumlanması açısından önem kazanmaktadır. Sonuç olarak İVE sonrasında endoftalmi gelişme olasılığı çok düşük de olsa bu ciddi komplikasyonun önlenmesi için tüm tedbirler alınmalıdır. Bunun için standart İVE tedavi protokolleri hazırlanmalı ve ciddiyetle tedavi kurallarına uyulmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-98.
2. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, et al. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011;152:266-72.
3. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1111-4.
4. Saeed MU, Prasad S. Management of cataract caused by inadvertent capsule penetration during intravitreal injection of ranibizumab. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1857-9.
5. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW Jr. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:143-9.
6. Kernt M, Kampik A. Endophthalmitis: pathogenesis, clinical presentation, management, and perspectives. *Clin Ophthalmol* 2010;4:121-35.
7. Minassian DC, Reidy A, Lightstone A, et al. Modelling the prevalence of age-related macular degeneration (2010-2020) in the UK: expected impact of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1433-6.

8. Englander M, Chen TC, Paschalis EI, et al. Intravitreal injections at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary: analysis of treatment indications and postinjection endophthalmitis rates. *Br J Ophthalmol* 2013;97:460-5.
9. Nentwich MM, Yactayo-Miranda Y, Schwarzbach F, et al. Endophthalmitis after intravitreal injection: decreasing incidence and clinical outcome-8-year results from a tertiary ophthalmic referral center. *Retina* 2014;34:943-50.
10. Alkun Z, Kapran Z, Sayın N, ve ark. İntravitreal enjeksiyonların göze ait ve sistemik komplikasyonları. *Ret-Vit* 2010;18:210-5.
11. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al (MARINA Study Group). Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
12. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-7.
13. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1606-11.
14. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
15. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
16. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group). Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
17. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
18. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:1594-602.
19. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:2041-9.
20. Boyer D, Heier J, Brown DM, et al. VEGF Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: Six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012;119:1024-32.
21. Holz FG, Roider J, Ogura Y, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol* 2013;97:278-84.
22. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. Two-Year Safety and Efficacy of Ranibizumab 0.5 mg in Diabetic Macular Edema: Interim Analysis of the RESTORE Extension Study. *Ophthalmology* 2013;120:2004-12.
23. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
24. Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, et al. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2012;153:204-8.
25. D'Amico DJ, Masonson HM, Patel M, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113:992-1001.
26. Lima LH, Zweifel SA, Engelbert M, et al. Evaluation of safety for bilateral same-day intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2009;29:1213-17.
27. Mahajan VB, Elkins KA, Russell SR, et al. Bilateral intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2011;31:31-5.
28. Davis RP, Scheffler AC, Murray TG. Concomitant bilateral intravitreal anti-VEGF injections for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2010;4:703-7.
29. Woo SJ, Han JM, Ahn J, et al. Bilateral same-day intravitreal injections using a single vial and molecular bacterial screening for safety surveillance. *Retina* 2012;32:667-71.
30. Chao DL, Gregori NZ, Khandji J, et al. Safety of bilateral intravitreal injections delivered in a teaching institution. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11:991-3.
31. Tabatabaai A, Ahmadraji A, Khodabande A, et al. Acute bilateral endophthalmitis following bilateral intravitreal bevacizumab (avastin) injection. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013;20:87-8.
32. Falavarjani KG, Modarres M, Hashemi M, et al. Incidence of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab injection in a single clinical center. *Retina* 2013;33:971-4.
33. Tabandeh H, Boscia F, Sborgia A, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal injections: office-based setting and operating room setting. *Retina* 2014;34:18-23.
34. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology* 1991;98:1769-75.
35. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24:3-19.
36. Mc Cannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* 2011;31:654-61.
37. Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2004;24:699-705.
38. Doshi RR, Leng T, Fung AE. Reducing oral contamination of intravitreal injections with face mask or silence. *Retina* 2012;32:473-6.
39. Tufan HA, Vural A, Gencer B, et al. Bacterial contamination of needles used for intravitreal injections: Comparison between 27-gauge and 30-gauge needles. *Ocular Immunology & Inflammation* 2013;21:366-70.
40. Rasier R, Şenel A, Artunay Ö, ve ark. İntravitreal enjeksiyon sonrasında vitreus içinde gözlenen silikon yağı damlacıklı olgulara yaklaşım. *Turk J Ophthalmol* 2012;42:454-7.
41. Scott IU, Oden NL, Van Veldhuisen PC, et al. SCORE Study Report 7: Incidence of intravitreal silicone oil droplets associated with staked-on vs luer cone syringe design. *Am J Ophthalmol* 2009;148:725-32.
42. Ness T, Feltgen N, Agostini H, et al. Toxic vitreitis outbreak after intravitreal injection. *Retina* 2010;30:332-8.
43. Kocabora MS, Ozbilen KT, Serefoglu K. Intravitreal silicone oil droplets following pegaptanib injection. *Acta Ophthalmol* 2010;88:44-5.