

Diyabetik Maküla Ödemi Nedeni ile İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Uygulamasının Komplikasyonları

Complications Associated with Intravitreal Bevacizumab Injection for Diabetic Macular Edema

Erkan ÇELİK¹, Erdiç BOZKURT², Elif Betül TÜRKOĞLU¹, Burçin ÇAKIR¹, Emine DOĞAN¹, Gürsoy ALAGÖZ³

ÖZ

Amaç: Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) nedeni ile intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonu uygulamasına ikincil gelişen sistemik ve göze ait komplikasyonları irdelemek.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2012-Mayıs 2014 tarihleri arasında DMÖ nedeniyle İVB uyguladığımız 163 hastanın toplam 610 enjeksiyon uygulaması geriye dönük olarak incelendi. Uygulama öncesi 6 aylık dönemde kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Enjeksiyon için bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml (Altuzan®) kullanıldı. Tüm hastalar uygulama sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve takip eden her 4 haftada bir kontrol edildi.

Bulgular: Ortalama yaşı 63.7±11.3 olan hastaların 72'si kadın, 91'i erkekti. Ortalama takip süresi 9.4 (4-24) ay idi. İVB uygulanan 1 olguda (%0.61) endoftalmi, 1 olguda (%0.61) hifema, 1 olguda (%0.61) saydam lense teması, 1 olguda (%0.61) kendiliğinden rezorbe olan vitreus hemorajisi, 5 olguda (%3.06) topikal tedavi ile kontrol altına alınabilen geçici göz içi basınç artışı, 11 olguda (%6.74) punktat korneal epitelyopati, 8 olguda (%4.90) ön kamarada hafif enflamasyon ve 21 olguda (%12.88) subkonjonktival kanama gözlemlendi. Sistemik komplikasyon olarak 1 olguda (%0.61) serebrovasküler iskemik atak ve 1 olguda (%0.61) ise sistemik kan basıncında artış gözlemlendi.

Tartışma: Klinikte çok sık uyguladığımız İVB enjeksiyonları, teknik olarak çok basit işlemler de olsa, gelişebilecek komplikasyonları bakımından son derece ciddi işlemlerdir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, intravitreal bevacizumab, komplikasyonlar.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the ocular and systemic complications of intravitreal bevacizumab (IVB) injection for diabetic macular edema (DME).

Materials and Methods: Between June 2012-May 2014, 610 IVB injections for DME of 163 patients were evaluated retrospectively. Patients were excluded if they had a history of a cerebrovascular or cardiovascular event in the 6 months before enrollment. Bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml (Altuzan®) was used for injection. All patients were examined at 1st day, 1st week, 1st month and every 4 weeks after IVB application.

Results: Mean age, of 72 female and 91 male patients, was 63.7±11.3 years. Mean follow-up time was 9.4 (4-24) months. Endophthalmitis in 1 eye (0.61%), hyphema in 1 eye (0.61%), trauma to the clear lens (0.61%), spontaneously resolved vitreous hemorrhage in 1 eye (0.61%), temporary intraocular pressure increase controlled by topical medication in 5 eyes (3.06%), punctate corneal epitheliopathy in 11 eyes (6.74%), mild inflammation in anterior chamber in 8 eyes (4.90%) and subconjunctival hemorrhage in 21 eyes (12.88%) in 21 eyes were noted as ocular complications. Cerebrovascular ischemic attack in 1 patient (0.61%) and increased systemic blood pressure in 1 patient (0.61%) were observed as systemic complications.

Conclusion: IVB injections are technically simple operations and frequently used in daily practice. However, it should be kept in mind intravitreal injections may cause very serious complications.

Key Words: Diabetic macular edema, intravitreal bevacizumab, complications.

- 1- M.D. Sakarya Training and Research Hospital, Eye Clinic, Sakarya/TURKEY
CELİK E., drerkancelik@gmail.com
TÜRKOĞLU E.B., drelifbetul@yahoo.com
ÇAKIR B., b_koklu@yahoo.com
DOĞAN E., dremined@yahoo.com
- 2- M.D. Asistant, Sakarya Training and Research Hospital, Eye Clinic, Sakarya/TURKEY
BOZKURT E., drcarduro@hotmail.com
- 3- M.D. Professor, Sakarya Training and Research Hospital, Eye Clinic, Sakarya/TURKEY
ALAGÖZ G., gursoyalagoz@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 29.08.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 17.11.2014
Ret-Vit 2015;23:47-50

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Erkan CELİK
Sakarya Training and Research Hospital, Eye Clinic, Sakarya/TURKEY

Phone: +90 532 660 56 57
E-mail: drerkancelik@gmail.com

GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DRP) gelişmiş ülkelerdeki görme kaybının en sık nedenidir.¹ DRP'li hastalardaki görme keskinliği azalması nedenlerinin başında ise diyabetik maküla ödemi (DMÖ) gelmektedir.² Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) verilerine göre ise DMÖ olguların %6.4'ünde ciddi, %24'ünde orta derece görme kaybına neden olmaktadır.³ DMÖ retinanın iç nükleer tabakasında hücre dışı sıvı ve lipit birikmesi nedeni ile oluşur.⁴ DMÖ patogenezinde rol alan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotel, pigment epitel, müller ve glial hücreler tarafından salgınlmakta ve protein kinaz C ve izoformlarının uyarılmasıyla damar geçirgenliğini arttırmaktadır.⁵

Bevacizumab, insan VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize etmek için tasarlanmış monoklonal bir antikordur. Kolon kanserleri için FDA onayı olan bu ilacın göz hastalıkları için kullanım ruhsatı bulunmamaktadır.⁶ Fakat aynı laboratuvarında (Genentech, Inc, San Francisco, ABD) üretilen ve yaşa bağlı maküla dejeneransı için FDA onayı olan Ranibizumab ile benzer etkileri olması ve daha ucuz maliyeti nedeniyle tüm dünyada geniş kullanım alanı bulmuştur.⁷

Bu çalışmadaki amacımız, kliniğimizde DMÖ nedeni ile intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonu uygulamasına ikincil gelişen sistemik ve göze ait komplikasyonları irdelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimiz retina biriminde DMÖ tanısı ile takip edilen ve Haziran 2012-Mayıs 2014 tarihleri arasında İVB uyguladığımız 163 hastanın toplam 610 enjeksiyon uygulaması geriye dönük olarak incelendi. Bu tarihler arasında uygulanan enjeksiyon sayısı çok daha yüksek olmasına rağmen, yalnızca takiplerine düzenli gelen ve takip dosyalarındaki muayene bulguları tam olan olgular çalışma kapsamına alındı.

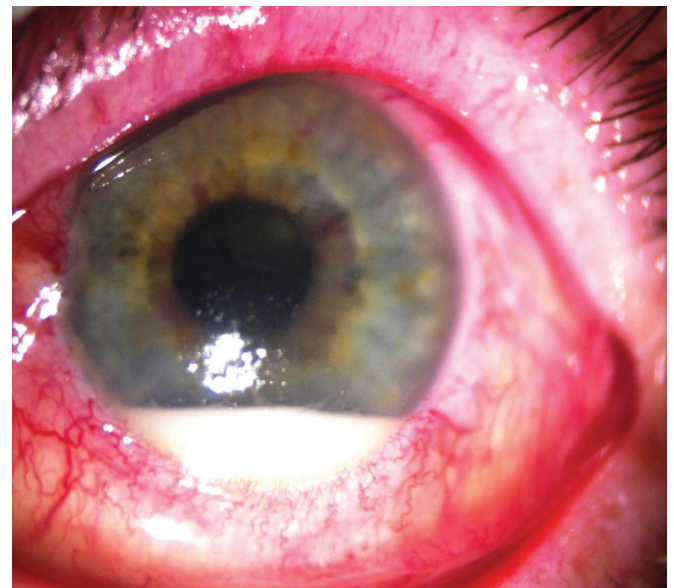
Enjeksiyon öncesi oftalmik muayenesi yapılan, sistemik kan basıncı ölçülen ve sorun gözlenmeyen hastalar uygulama için ameliyathaneye yönlendirildi. Tüm hastalar ilaç ve olası yan etkileri hakkında bilgilendirildi ve onam formları alındı. Tedavi öncesi son 6 ay içinde kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Enjeksiyonlar ameliyathanede uygulandı. %0.5'lik proparakain HCl ile topikal anestezi sağlanmasının ardından %10'luk povidon iodin ile göz çevresi temizliği yapıldı. Steril cerrahi örtü örtülerek, göz kapakları bleferosta yardımıyla açıldı. Tekrar topikal anesteziyi takiben %5'lik povidon iodin ile konjonktival forniksler yıkandı. Lensin durumuna göre limbusun 3,5-4 mm gerisinden ve üst temporal bölgeden 30 gauge PPD enjektörü ile 1.25 mg/0.05 cc dozda

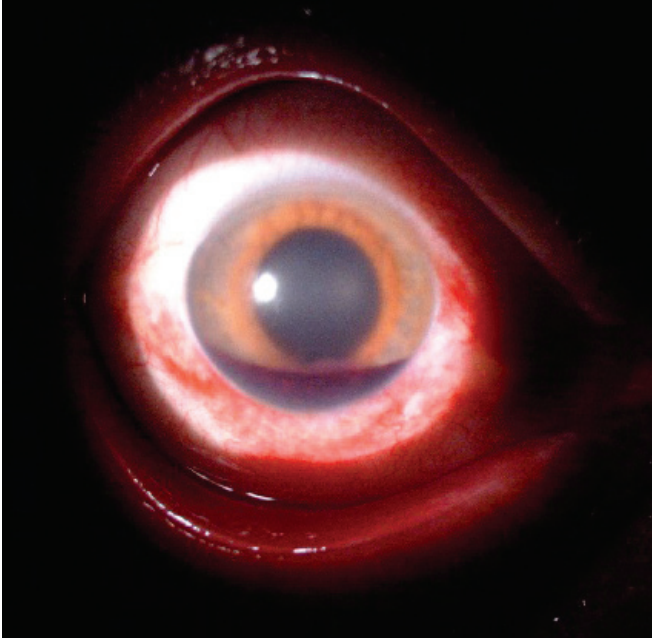
intravitreal bevacizumab (Altuzan®) enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon bölgesine ilacın geri kaçışını engellemek için steril pamuk ile yaklaşık 20-25 saniye bastırılarak ilacın çıkması engellenmeye çalışıldı. Işık hissi kontrolü yapılarak optik sinir perfüzyonu değerlendirildi ve göz antibiyotikli pomad ile kapatıldı. Uygulamadan yaklaşık bir saat sonra hastaların sistemik kan basıncı ölçüldü ve göz muayenesi yapıldı. Tüm hastalar 1.günde, 1.haftada, 1.ayda ve takip eden her 4 haftada bir kontrole gelmek üzere topikal antibiyotik verilerek taburcu edildi. 163 hasta en az 4 ay, en fazla 24 ay süreyle izlendi. Takiplerde görme keskinliği, göz içi basıncı, ön segment ve göz dibi muayeneleri değerlendirildi. Enjeksiyon sonrasında göz içi basıncının (GİB) 21mmHg üzerinde bulunması GİB yüksekliği olarak tanımlandı ve antiglokomatöz tedavi başlandı. Takipler sırasında, gereken olgulara optik koherens tomografi ile fundus floresin anjiyografi yapıldı. İVB uygulaması sırası ve sonrasındaki komplikasyonlar hasta dosyalarına kaydedildi.

BULGULAR

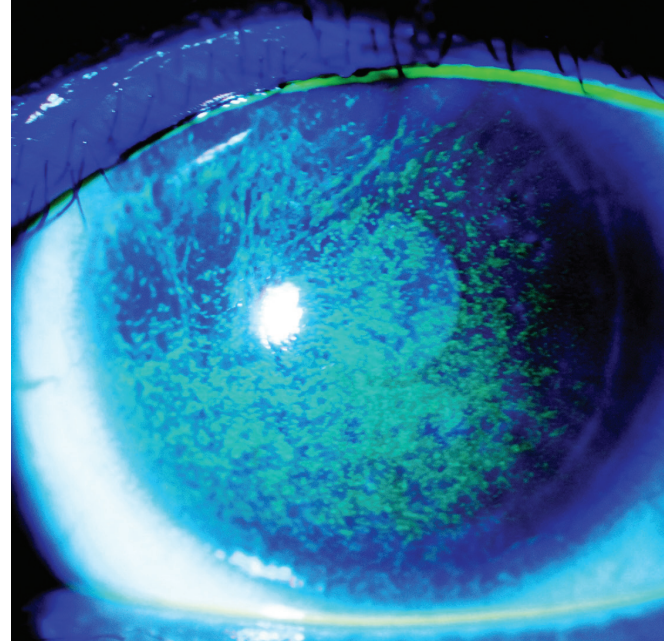
Ortalama yaşı 63.7±11.3 yıl olan hastaların 72'si kadın, 91'i erkekti. Ortalama takip süresi 9.4 ay (4-24 ay) idi. Oküler komplikasyon olarak 1 olguda (%0.61) endoftalmi (Resim 1), 1 olguda (%0.61) hifema (Resim 2), 1 olguda (%0.61) saydam lense teması, 1 olguda (%0.61) kendiliğinden rezorbe olan vitreus hemorajisi, 5 olguda (%3.06) topikal tedavi ile kontrol altına alınabilen geçici GİB artışı, 11 olguda (%6.74) punktat korneal epitelyopati (Resim 3), 8 olguda (%4.90) ön kamarada hafif enflamasyon ve 21 olguda (%12.88) subkonjonktival kanama gözlendi (Tablo 1). Sistemik komplikasyon olarak 1 olguda (%0.61) serebrovasküler iskemik atak ve 1 olguda (%0.61) ise sistemik kan basıncında geçici artış gözlendi (Tablo 2).



Resim 1: İntravitreal bevacizumab uygulaması sonrası endoftalmi gelişen olgumuz.



Resim 2: İntravitreal bevacizumab uygulaması sonrası gelişen hifema.



Resim 3: Povidon iodine ikincil gelişen punktat korneal epitelopati.

Tablo 1: İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası gelişen oküler komplikasyonlar.

Oküler komplikasyonlar	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Subkonjunktival kanama	21	12.88
Korneal epitelopati	11	6.74
Ön kamarada inflamasyon	8	4.96
Göz içi basınç artışı	5	3.06
Vitreus hemorajisi	1	0.61
Hifema	1	0.61
Saydam lense temas	1	0.61
Endoftalmi	1	0.61

Tablo 2: İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası gelişen sistemik komplikasyonlar.

Sistemik Komplikasyon	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Geçici serebrovasküler olay	1	0.61
Kan basınç artışı	1	0.61
Toplam	2	1.22

TARTIŞMA

İVB uyguladığımız 163 hastanın toplam 610 enjeksiyon uygulamasını irdelediğimiz çalışmamızda, en sık izlenen oküler komplikasyon subkonjunktival hemoraji olarak izlendi. Subkonjunktival hemorajinin çoğu olgumuzda 1. haftada çekildiği gözlenirken; bazı olgularımızda 4. haftaya kadar uzadığını gözlemledik. İntravitreal enjeksiyon uygulamasının en sık görülen komplikasyonu birçok çalışmada subkonjunktival hemoraji olarak bildirilmiştir.⁸⁻¹⁰ Jamrozy ve ark.,¹⁰ intravitreal enjeksiyon yaptıkları 943 hastanın %36'sında subkonjunktival hemorajiye rastlamışlardır.

İntravitreal enjeksiyon uygulamalarının en korkulan komplikasyonu endoftalmidir. Endoftalmi, steril ya da enfektif endoftalmi şeklinde karşımıza çıkabilir. Enfektif endoftalmilerde bakteri, mantar gibi mikroorganizmalar tespit edilebilirken; steril endoftalmiler intravitreal ilaca, ilacın içindeki koruyucu maddeye, standart kültür metodlarıyla tespit edilemeyen bakteriyel toksin ya da endotoksinlere karşı gelişebilir.¹¹ Büyük olgu serilerinde İVB sonrası endoftalmi sıklığı %0.019 ile %0.099 arasında bildirilmiştir.¹² Çalışmamızdaki bir olgu, İVB uygulamasının 1. hafta kontrolünde, endoftalmi tablosu ile kliniğimize başvurdu. İki gündür gözünde şiddetli ağrı ve kızarıklık tarif eden hastanın görme keskinliği 1 metreden parmak sayma düzeyinde idi. Kapak ödemi, kemozis, ön kamarada hipopyonu ve vitreus bulanıklığı olan hasta endoftalmi olarak değerlendirildi. Vitreus kültürü alınıp intravitreal antibiyotik uygulanan hastanın kliniğinin düzelmemesi ve görme keskinliğinin el hareketleri düzeyine düşmesi nedeni ile vitreoretinal cerrahi uygulandı. Endoftalmi tablosu düzelen hastanın sonraki kontrollerinde görme keskinliği 0.1'e yükseldi.

İVB uygulaması sonrası GİB artışının, bevacizumab molekülünün trabeküler ağda birikmesi ve hümör aközün dışı akımını azaltması sonucu geliştiği düşünülmektedir.¹³ Demirçelik ve ark.,⁸ yapmış oldukları çalışmada, İVB uyguladıkları 383 hastanın 3'ünde GİB artışı bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, 5 hastada enjeksiyon sonrası 1. günde geçici GİB artışı gözlemlendi. Topikal antiglokomatöz tedavi ile GİB kontrol altına alındı.

Çalışmamızda, İVB enjeksiyonu sonrası 1 olgumuzda ön kamaranın 1/3'ü seviyesinde olan hifema; bir olgumuzda da intravitreal hemoraji izlendi. Hifemanın 1. hafta, vitreus hemorajisinin ise 1. aydaki kontrolde tamamen kaybolduğu izlendi. Demirçelik ve ark.,⁸ yaptığı 383 olguluk çalışmada da birer hastada hifema ve vitreus hemorajisi izlenmiş olup; çalışmadaki olgularımız ile benzer şekilde spontan olarak gerilemiştir.

Intravitreal enjeksiyonların olası komplikasyonlarından birisi de enjeksiyon sırasında lense temasa ikincil katarakt gelişimidir. Wong ve ark.,¹⁴ intravitreal enjeksiyon sonrası katarakt gelişim oranını %0.6 olarak bildirmişlerdir. Alkın ve ark.,¹⁵ 753 intravitreal enjeksiyon içeren çalışmalarında bir olguda lens temasına ikincil katarakt gelişimi bildirmişlerdir. Çalışmamızda, bir olgumuzda saydam lense temas sonrası katarakt gelişimi izlendi. Ancak opasitenin santrale ilerlemeyip görme keskinliğinde azalma yaratmaması nedeni ile olgu opere edilmeyip takibe alındı.

Çalışmamızdaki dikkat çekici komplikasyonlardan biri povidon iodeine ikincil gelişen punktat kornea epitelyopatisi idi. Birinci gün kontrollerine şiddetli ağrı, batma yakınmaları ile başvuran 11 olgumuzda yaygın punktat epitelyopati mevcuttu. Etken olarak, enjeksiyon öncesinde sterilizasyon için kullanılan ve ameliyathanemize yeni alınmış povidon iodeine markası düşünüldü. Povidon iodeine değiştirildikten sonraki uygulamalarda punktat epitelyopati izlenmedi.

İVB uygulamaları nadir olarak sistemik komplikasyonlara da neden olabilir. Sistemik bevacizumab kullanımlarında hipertansiyon %3-16, tromboembolik hadise ise %3.8 oranında izlenmiştir.¹⁶ Fasih ve ark.,⁹ İVB uyguladıkları 150 olguluk bir çalışmada, 4 olguda akut sistemik kan basıncı yüksekliği ve bir hastada ise cilt üzerinde allerjik reaksiyon gözlediklerini belirtmişlerdir. İVB uygulanan 5228 hastalık büyük bir çalışmada ise ortaya çıkan sistemik kan basıncı yüksekliği, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay ve ölüm gibi sistemik yan etkilerin normal popülasyonla benzer oranda olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda, 1 olguda İVB uygulamasından 1 saat sonra sistemik kan basıncında ani yükselme ve 1 olgumuzda uygulamadan 2 hafta sonra serebrovasküler iskemik atak gözlemlendi. Hastalar bu sistemik patolojileri nedeni ile Nöroloji, Kardiyoloji ve Dahiliye birimlerine konsülte edildi. Hastaların yaşlarının ileri olması ve diyabet vb. sistemik hastalıkların eşlik ettiği düşünülürse, gelişen sistemik komplikasyonların İVB uygulamasına ikincil mi yoksa tesadüfen mi geliştiği tartışmalıdır.

Bu çalışmayı planlayıp, İVB uygulanan olgularımızı retrospektif olarak taradığımızda hasta takip dosyalarında birçok eksik olduğu gözlemlendi. Özellikle hasta hikayesi bölümünde sistemik hastalık sorgusunun iyi yapılmadığı ve takiplerin yapılsa bile hasta dosyasına

düzenli kaydedilmediği gözlemlendi. Bu nedenle taranan hasta dosyası çok daha fazla olmakla birlikte 163 hastayı çalışma kapsamına alabildik. Bu durumun, İVB enjeksiyonunun küçümşenen bir cerrahi işlem olarak görülmesinden kaynaklandığı; ancak olası komplikasyon gelişiminde ciddi mediko-legal sorunlara yol açabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, klinikte çok sık uyguladığımız İVB enjeksiyonları, teknik olarak basit işlemler de olsa, gelişebilecek komplikasyonları bakımından son derece ciddi işlemlerdir. Komplikasyon oranları düşük bile olsa, yüksek sayıda uygulama yapıldığından, komplikasyonla karşılaşma riskimiz artmaktadır. Bu nedenle olguların uygulama öncesinde, uygulama sırasında ve sonrasında sistemik ve oftalmolojik yönden detaylı irdelenmesi ve takip dosyalarının düzenli tutulması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Yıldırım Y, Ayata A, Ünal M. Klasik tedaviye dirençli diffüz diyabetik maküla ödeminde intravitreal triamsinolon asetonid etkinliği. *Ret-Vit* 2005;13:261-6.
2. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
4. Bresnick GH. Diabetic Maculopathy: A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-17.
5. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473-80.
6. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005;32:43-47.
7. Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliofito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
8. Demirçelik G, Önen M, Yazar Z, ve ark. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ilişkili göze ait ve sistemik komplikasyonlar. *Ret-Vit* 2009;17:269-72.
9. Fasih U, Shaikh N, Rahman A et al. A one-year follow-up study of ocular and systemic complications of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *J Pak Med Assoc* 2013;63:707-10.
10. Jamrozy-Witkowska A, Kowalska K, Jankowska-Lech I, et al. Complications of intravitreal injections--own experience. *Klin Oczna* 2011;113:127-31.
11. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-82.
12. Mason JO, White MF, Feist RM et al. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2008;28:564-7.
13. Jalil A, Fenerty C, Charles S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: an unreported complication. *Eye* 2007;21:1541.
14. 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;28:1151-8.
15. Alkın Z, Kapran Z, Sayın N, ve ark. İntravitreal enjeksiyonların göze ait ve sistemik komplikasyonları. *Ret-Vit* 2010;18:210-5.
16. Saif MW, Mehra R. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:553-66.
17. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: Using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1334-49.