

İntravitreal Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörleri Enjeksiyonu Sonrası Göz İçi Basıncı

Özkan KOCAMIŞ*, Raşit KILIÇ*, Osman Ahmet POLAT*, Ali KURT*

ÖZET

Amaç: Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörlerinin göz içi basıncı üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya intravitreal aflibersept enjeksiyonu yapılan 25 yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastası ile intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan 24 diyabetik maküla ödemi hastası olmak üzere toplam 49 hasta dahil edildi. Hastaların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası 1. saat, 1. gün ve 1. ay göz içi basınçları ölçülüp, sonuçlar eşleştirilmiş t testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hem ranibizumab grubunda hem de aflibersept grubunda enjeksiyon sonrası 1. saat göz içi basıncı ölçüm değerleri enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde yine 1. saat göz içi basıncı ölçüm değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak hem ranibizumab ve aflibersept ilaç gruplarına göre hem de tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 1. gün ve 1. ay göz içi basıncı ölçüm değerleri ile enjeksiyon öncesi değerler arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: İntravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörlerin enjeksiyon sonrası volüm artışına bağlı olarak enjeksiyon sonrası 1. saatte göz içi basıncı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Anti-vasküler endotelyal büyüme faktörleri, Ranibizumab, Aflibersept, Göz içi basıncı

Intraocular Pressure after Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factors

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of anti-vascular endothelial growth factors on intraocular pressure.

Material and Method: 25 patients with age related macula degeneration who underwent intravitreal aflibercept injection and 24 patients with diabetic macular edema who underwent intravitreal ranibizumab injection, totally 49 patients were included in the study. Intraocular pressures of all patients were measured before the injection and 1 hour, 1 day and 1 month after the injection and results were evaluated with paired t-test.

Results: In both ranibizumab and aflibercept groups, intraocular pressure measurements 1 hour after the injection were found to be statistically significantly higher than the measurements before the injection ($p<0.05$). When all the cases taken into account 1st hour intraocular measurements were also found significantly higher. However for both ranibizumab and aflibercept groups separately and when all the cases taken into account, there was not any significant difference between 1st day and 1st month intraocular measurements and measurements before the injection.

Conclusion: Intraocular pressures 1 hour after the intravitreal anti-VEGF injection were found to be significantly higher according to increased volume.


Keywords: Anti-vascular endothelial growth factors, Ranibizumab, Aflibercept, Intraocular pressure

* Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırşehir

Yazışma Adresi: Özkan Kocamış, Ahi Evran Üniversitesi Tıp fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırşehir

e-posta: okocamis@yahoo.com

Geliş Tarihi: 03.08.2017 Kabul Tarihi: 16.10.2017

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Kocamış Ö. Kılıç R. Polat OA. Kurt A. İntravitreal Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörleri Enjeksiyonu Sonrası Göz İçi Basıncı. MN Oftalmoloji 2017;24(4):212-215

Giriş

Subkonjonktival hemoraji ve göz içi basınç artışı intravitreal enjeksiyonlara bağlı gelişen ve sık görülen komplikasyonlardır. Kornea ödemi, retinal yırtık ve dekolman, katarakt, koroid rüptürü, vitreus hemorajisi ve endoftalmi nadir görülen ancak görme azalması ile sonuçlanabilen komplikasyonlardandır.^{1,2}

Glokom tüm medikal ve cerrahi gelişmelere rağmen dünyada önde gelen körlük nedenlerinden olmaya devam etmektedir. Göz içi basıncı yüksekliği glokom progresyonunda en önemli faktör olarak bilinmektedir. Dünya ve ülkemiz nüfusu giderek yaşlanmakta ve buna bağlı olarak yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), diyabetik maküla ödemi (DMÖ) ve retinal ven oklüzyo-

nu (RVO) gibi hastalıkların prevalansı da artmaktadır. Bu hastalıklarda sık olarak uygulanan anti-VEGF enjeksiyonlarına bağlı ortaya çıkan GİB artışları glokoma neden olarak, zaten görsel fonksiyonları düşük olan bu hastalarda ek görme azalmalarına yol açabilecektir. Bu sebeple bu çalışmada ranibizumab ve aflibersept enjeksiyonu sonrası meydana gelen göz içi basıncı değişikliklerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma hastanemizin göz kliniğinde Helsinki Bildirgesi prensiplerine bağlı kalınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü hastanemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Yaş tip 25 YBMD hastası ve 24 DMÖ hastası çalışma kapsamında retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalardan tıbbi öyküleri alındı ve ayrıntılı göz muayeneleri yapılarak kaydedildi. Bu muayeneler sırasıyla Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopi ile ön segment muayenesi, dilate pupilladan fundus muayenesi, pnömotik tonometre ile GİB ölçülmesi, optik koherans tomografi (Heidelberg Engineering, Almanya) ile retina kalınlığı ölçülmesi ve fundus floresin anjiyografiden (Canon CX-1, Japonya) oluşmakta idi. Sağlık Bakanlığı endikasyon uygulamasına göre yaş tip YBMD hastalarına aflibersept ve DMÖ hastalarına ranibizumab enjeksiyonları planlandı. Çalışmadan çıkarılma kriterleri olarak; glokom, oküler hipertansiyon, cup/disk oranı 0,4 üzerinde olanlar, GİB'i etkileyebilecek herhangi bir oküler ve sistemik hastalığı olan olgular belirlendi.

İntravitreal enjeksiyonlar ameliyathane odasında sterilizasyon koşullarına uyularak topikal anestesi altında yapıldı. Enjeksiyon öncesi göz yüzeyi topikal %5'lik povidin iyot solüsyonu ile yıkandı. En az 3 dakika beklenildikten sonra povidon-iyot dengeli tuz solüsyonu ile uzaklaştırıldı. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyon için, insülin enjektörü içinde 0,5 mg/0,05m L ranibizumab ve 2mg/0,05mL aflibersept olacak şekilde hazırlandı. Enjeksiyonlar 30 G'lik iğne yardımıyla üst temporal kadrandan, fakik gözlerde limbusa 4 mm mesafeden, psödotakik gözlerde ise limbusa 3mm mesafeden yapıldı. Enjeksiyon sonrası vitreus ve sıvı kaçığını önlemek için pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon yerine yaklaşık 30 saniye baskı uygulandı. İşlem öncesi ve sonrası ön kamara parantezi yapılmadı. Enjeksiyon işlemine konjonktival keseye birkaç damla antibiyotik %0,05 moksifloksasin (Vigamox, Alcon) damlatıldı.

Tablo 2: Ranibizumab ve Aflibersept enjeksiyonlarına bağlı olarak gelişen 1. saat, 1. gün ve 1. ay göz içi basıncı değişimlerinin, enjeksiyondan 1 saat önceki göz içi basıncı seviyeleri ile karşılaştırılması

	Enjeksiyon öncesi GİB/ Enjeksiyon sonrası 1. saat GİB (ortalama±standart sapma)	p	Enjeksiyon öncesi GİB/ Enjeksiyon sonrası 1. gün GİB (ortalama±standart sapma)	p	Enjeksiyon öncesi GİB/ Enjeksiyon sonrası 1. ay GİB (ortalama±standart sapma)	p
Ranibizumab (DMÖ), n=24	16,4±3,4/20,3±5,1	0,000*	16,4±3,4/16,1±3,5	0,669	16,4±3,4/16,7±2,7	0,590
Aflibersept (YBMD), n=25	16,7±2,7/18,8±4,3	0,004*	16,7±2,7/14,3±2,3	0,105	16,7±2,7/15,08±2,5	0,582
Toplam, n=49	15,9±3,5/19,5±4,8	0,000*	15,9±3,5/15,2±3,0	0,145	15,9±3,5/15,9±2,7	1,000

* İstatistiksel olarak anlamlı. DMÖ: Diyabetik maküla ödemi, YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, GİB: Göz içi basıncı

rak son verildi. İşlem sonrası hastalara 1 hafta boyunca günde 4 kez antibiyotik %0,05 moksifloksasin (Vigamox, Alcon) damla verildi.

Göz içi basıncı enjeksiyondan 1 saat önce ve 1 saat sonra ölçüldü. Takip edilen kontrollerde 1. gün ve 1. ayda ölçümler tekrarlandı. Göz içi basıncı değerleri her bir kontrolde 3 ölçümün ortalaması alınarak elde edildi.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 22.0 programında değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1. saat, 1. gün ve 1. ay ölçülen göz içi basınçları ölçümleri eşleştirilmiş t testi ile değerlendirildi. Sonuçlar, p değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada 25 yaş tip YBMD hastası ve 24 DMÖ hastası olmak üzere toplam 49 olgunun 49 gözü değerlendirildi. Yaş ortalamaları aflibersept enjeksiyonu yapılan YBMD grubunda 70,4±9,1, ranibizumab enjeksiyonu yapılan DMÖ grubunda 65,9±6,1 olmak üzere toplamda 68,3±8,1 (46-84) yıl idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de görülmektedir. Çalışma kapsamında değerlendirilen olguların enjeksiyon sıklıkları incelendiğinde, ranibizumab grubunda 17 olgunun ilk ilaç enjeksiyonu iken, 6 olguda 2. ve 1 olguda 3. doz enjeksiyonları yapıldığı görüldü. Aflibersept grubunda ise 21 olgunun ilk ilaç enjeksiyonu iken, 2 olguda 2. ve 2 olguda 3. doz enjeksiyonları yapıldığı saptandı.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	Yaş (ortalama±standart sapma) (yıl)	n (Kadın/Erkek)
Ranibizumab (DMÖ), n=24	65,9±6,1	14/10
Aflibersept (YBMD), n=25	70,4±9,1	11/14
Toplam, n=49	68,3±8,1	25/24

DMÖ: Diyabetik maküla ödemi, YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

Hem ranibizumab grubunda hem de aflibersept grubunda enjeksiyon sonrası 1. saat GİB ölçüm değerleri enjeksiyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu (Tablo 2). (p<0,05). Ranibizumab grubunda 10 (%41,7) olguda, aflibersept

grubunda ise 6 (%24) olguda GİB yüksekliği 21 mmHg üzerinde idi. Birinci gün ve 1. ay ise ranibizumab grubunda sırasıyla 2 (%8,3) ve 1 (%4,2) olguda 21 mmHg üzerinde GİB yüksekliği varken, aflibersept grubunda hem 1. gün hem de 1. ay kontrollerde GİB yüksekliği 21 mmHg üzerinde tespit edilmedi. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde yine 1. saat GİB ölçüm değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak hem ranibizumab ve aflibersept gruplarına göre hem de tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 1. gün ve 1. ay GİB ölçüm değerleri ile enjeksiyon öncesi değerler arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$, Tablo 2).

Tartışma

Dünya nüfusunun giderek yaşlanmasıyla birlikte, özellikle yaş tip YBMD prevelansındaki artıştan dolayı ileride anti-VEGF ilaçlara daha fazla gereksinim duyulacaktır. Yarılanma ömürlerine bağlı olarak intravitreal anti-VEGF enjeksiyonları aylık tekrarlanmaktadır. Bu durum yoğun iş yükü ile beraber birtakım komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Subkonjonktival hemoraji ve GİB artışı sık görülen komplikasyonlardan iken, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ve endoftalmi nadir olarak görülür. Anti-VEGF ilaç enjeksiyonları sonrası GİB artışı sık görülmesine rağmen patogenezindeki olası mekanizmalar tam olarak anlaşılamaştır.³ Birçok çalışmada anti-VEGF enjeksiyonları sonrası ilk saatlerde ani GİB artışları bildirilmiştir.^{4,5} GİB artışına sebep olarak kısa aksiyel uzunlukluğu olan globta ilave volüm artışı daha fazla GİB'e neden olduğu için glob büyüklüğü,^{6,7} uzun skleral tünel ile reflü olmamasına bağlı olarak daha fazla göz içi basıncı artışına neden olan cerrahi teknik⁸ ve enjekte edilen ilacın hacmi gösterilmiştir.⁷ Ek olarak skleral rijiditenin enjeksiyon sonrası basınç piklerinde etkili olabileceği de bildirilmiştir.⁹ Ayrıca toplam enjeksiyon sayısına ve ilacın farmakolojik özelliklerine bağlı olarak da GİB artışı olabileceği belirtilmiştir. Tekrarlayan enjeksiyonlar sonrası trabeküler ağda oluşan mekanik travma, enjeksiyon işlemi iğne ve enjektörlerde lubrikan olarak kullanılan silikon kaynaklı mikro parçacıkların ve enjekte edilen ilaç proteinlerinin trabeküler ağı tıkamması veya anti-VEGF'ler tarafından ön kamarada nitrik oksit sentezinin inhibe edilmesi ve nitrik oksitin aköz dışı akımını artırıcı etkisinin engellenmesi potansiyel olarak suçlanmıştır.¹⁰⁻¹⁴ Bir diğer olası sebep uzun süreli GİB yüksekliği olan vakalarda, enjeksiyon sonrası hafif düzeyde üveite bağlı enflamasyonun ve ani göz içi volüm artışına bağlı periferik ön sineşi oluşumunun neden olabileceği bildirilmiştir.¹⁵ Randomize kontrollü çalışmaları değerlendiren bir meta analiz sonucunda uzun süreli GİB yüksekliği riskinin anti-VEGF enjeksiyon yapılan grupta kontrol grubundan iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Sonuç olarak, tekrarlayan

anti-VEGF enjeksiyonları sonrası birçok mekanizmanın neden olabileceği akut ve kronik GİB yüksekliği olabilir. Freund ve ark.¹⁷ YBMD hastalarında aflibersept ve ranibizumab enjeksiyonları sonrasında GİB değişimlerini araştırdıkları çalışmalarında uzun süreli 21 mmHg üzerindeki GİB yüksekliğinin 2 ay arayla yapılan aflibersept enjeksiyonu sonrası %12,1 ve aylık yapılan ranibizumab enjeksiyonu sonrası %20,2 sıklığında olduğunu gözlemlemiştir. Bu sonuç aflibersept kullanıldığında uzun süreli GİB yüksekliğinin daha düşük sıklıklarda olduğunu göstermektedir. Diğer bir çalışmada ise ranibizumab ve bevacizumab ile tedavi edilen ve aflibersept ile değişim yapılan YBMD hastalarında anlamlı bir GİB azalması olduğu ve aflibersept tedavisinin daha güvenilir GİB profiline sahip olabileceği bildirilmiştir.¹⁸ Çalışmamızda ise 1. saat görülen anlamlı GİB yüksekliğinin 1. gün ve 1. ay sonunda devam etmediği görüldü. Bu durumun sebebi olarak, birinci saat GİB yüksekliğinin volüm artışına bağlı olduğunu, hastaların çoğunluğunun naif olgulardan ve diğerlerinin de 2. veya 3. doz enjeksiyonları yapılan olgulardan oluşması nedeniyle trabeküler ağda henüz ilaca bağlı bir direnç oluşmadığını ve dolayısıyla GİB yüksekliğinin 1. gün ve 1. ay sonunda devam etmediğini düşünmekteyiz.

Beck ve arkadaşları¹⁹ uzun dönem anti-VEGF enjeksiyonları sonrası retina gangliyon hücre tabakası kalınlığında tedavi edilmiş diğer göze göre anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Martinez ve ark.²⁰ ise 1 yıllık ranibizumab enjeksiyonları sonrasında retina sinir lifi kalınlığında anlamlı azalmanın olduğunu göstermişlerdir. Sonuçta anti-VEGF enjeksiyonlarına bağlı özellikle glokom ve optik sinir hasarı olan hastalarda geçici GİB artışları ilave gangliyon hücre hasarına neden olabilir. Göz içi basıncının ani artışı aksonal akımı durdurduğunu gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur.²¹ Bundan dolayı optik sinir hasarı olan hastalarda anti-glokomatöz ajanlar anti-VEGF enjeksiyonları öncesi ve sonrasında ilave gangliyon hücre hasarı olmasını engellemek için kullanılabilir. Ayrıca enjeksiyon sonrası ön kamarada parantezi ile ani GİB artışını önleyen uygulamalar da mevcuttur fakat intravitreal enjeksiyona göre daha uzun zaman alması ve endoftalmi, lens hasarı ve katarakt gibi komplikasyonlara neden olması gibi dezavantajları vardır. Ayrıca parantez zamanının enjeksiyon öncesi mi sonrası mı olacağı belirsizdir.

Sonuç

Intravitreal anti-VEGF yapılan hastalar, geçici GİB yüksekliklerine bağlı oluşabilecek, gangliyon hücre tabakası hasarı ve optik sinir başı değişiklikleri nedeniyle yakından takip edilmelidirler. Ayrıca optik sinir hasarı olan hastalarda enjeksiyon öncesi ve sonrası anti-glokomatöz ajanlardan faydalanılmasının ilave hasarı önlemede faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. D'Amico DJ. Masonson HN. 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
2. Sampat KM. Garg SJ. Complications of intravitreal injections.

Curr Opin Ophthalmol 2010;21:178-183

3. Bakri SJ. McCannel CA. Edwards AO. Moshfeghi DM. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:955-8
4. Kim JE. Mantravadi AV. Hur EY. Covert DJ. Short-term in-

- traocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol* 2008;146:930-4
5. Jonas J. Kreissig I. Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:587-611
 6. Falkenstein IA. Cheng L. Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2007;27:1044-1047.
 7. Kotliar K. Maier M. Bauer S. Feucht N. Lohmann C. Lanzl I. Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:777-81
 8. 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.
 9. Rebolleda G. Puerto B. de Juan V. Gómez-Mariscal M. Muñoz-Negrete FJ. Casado A. Optic Nerve Head Biomechanic and IOP Changes Before and After the Injection of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:5688-95
 10. Schmidt-Erfurth U. Kaiser PK. Korobelnik JF. et al. Intravitreal injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121:193-201
 11. Peden MC. Sufier IJ. Hammer ME. Grizzard WS. Long term outcomes in eyes receiving fixed interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:803-8
 12. Bakri SJ. Moshfeghi DM. Francom S. et al. Intraocular pressure in eyes receiving monthly ranibizumab in 2 pivotal age-related macular degeneration clinical trials. *Ophthalmology* 2014;121:1102-8
 13. Bakri SJ. Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections. *Retina* 2008;28:996-1001
 14. Ricca AM. Morshedi RG. Wirostko BM. High intraocular pressure following anti vascular endothelial growth factor therapy: proposed pathophysiology due to altered nitric oxide metabolism. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:2-10
 15. Lanzl I. Kotliar K. Can Anti-VEGF Injections Cause Glaucoma or Ocular Hypertension? *Klin Monbl Augenheilkd* 2017;234:191-3.
 16. Zhou Y. Zhou M. Xia S. Jing Q. Gao L. Sustained Elevation of Intraocular Pressure Associated with Intravitreal Administration of Anti-vascular Endothelial Growth Factor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2016;21;6:39301.
 17. Freund KB. Hoang QV. Saroj N. Thompson D. Intraocular Pressure in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Receiving Intravitreal Aflibercept or Ranibizumab. *Ophthalmology* 2015;122:1802-10
 18. Rusu IM. Deobhakta A. Yoon D. et al. Intraocular pressure in patients with neovascular age-related macular degeneration switched to aflibercept injection after previous anti-vascular endothelial growth factor treatments. *Retina* 2014;34:2161-6
 19. Beck M. Munk MR. Ebnetter A. Wolf S. Zinkernagel MS. Retinal Ganglion Cell Layer Change in Patients Treated With Anti Vascular Endothelial Growth Factor for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2016;167:10-7.
 20. Martinez-de-la-Casa JM. Ruiz-Calvo A. Saenz-Frances F. et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6214-8.
 21. Ho VY. Yeh S. Olsen TW. et al. 3rd Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2013;156:23-8
-