



İntravitreal Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Enjeksiyonu Sonrası Enfeksiyöz Olmayan İntraoküler Enflamasyon

Non-infectious Intraocular Inflammation Following Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injection

✉ Mahmut Kaya, ✉ Ferit Hakan Öner, ✉ Betül Akbulut Yağcı, ✉ Ferdane Ataş, ✉ Taylan Öztürk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) nedeniyle intravitreal anti- vasküler endotelyal büyüme faktör (anti-VEGF) enjeksiyonundan sonra enfeksiyöz olmayan intraoküler enflamasyon (İOE) gelişen olguların fonksiyonel ve anatomik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015-Mart 2019 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısıyla anti-VEGF uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Anti-VEGF enjeksiyon sonrası İOE gelişen olguların enjeksiyon öncesi ve sonrası rutin oftalmolojik muayeneleri ile santral maküla kalınlığı, enflamasyon süresi ve takip süreleri kaydedildi.

Bulgular: Toplam 12.652 anti-VEGF (4.796 aflibercept, 7.856 ranibizumab) enjeksiyonu yapılan 1.966 hastadan 13 gözde (11 göz aflibercept sonrası, 2 göz ranibizumab sonrası) enfeksiyöz olmayan İOE saptandı. İOE ortalama 7. enjeksiyondan sonra (2-12 enjeksiyon) gelişti. Tüm gözlerde ön kamara reaksiyonu (Tyndal: +1/+3) ve vitritis (grade 1-3) birlikte mevcuttu. Hastaların hiçbirinde ağrı, hipopiyon ve fibrin reaksiyon izlenmedi. Hastalarda görme keskinliği ortalama 28,3 günde başlangıç seviyesine geri döndü. Vitritis ise ortalama 40 gün devam etti. Tüm hastalarda topikal steroid tedavisi ile düzelme sağlandı. On bir gözde aynı anti-VEGF ajan ile enjeksiyona devam edildi ve hiçbir olguda enflamasyon tekrarlamadı.

Sonuç: İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu sonrası enfeksiyöz olmayan İOE tipik olarak ağrı, konjonktival hiperemi, hipopiyon ve fibrin reaksiyon olmadan ortaya çıkmakta ve topikal steroid tedavisine iyi cevap vermektedir. Görme keskinliği, intraoküler enflamasyonun şiddeti ile orantılı olarak haftalar içerisinde başlangıç seviyesine geri dönmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anti-VEGF, intraoküler enflamasyon, topikal steroid, vitritis

Abstract

Objectives: To evaluate the functional and anatomical results of patients with non-infectious intraocular inflammation (IOI) following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injection for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD).

Materials and Methods: The medical records of patients receiving anti-VEGF treatment for nAMD between January 2015 and March 2019 were retrospectively analyzed. Preoperative and postoperative routine ophthalmological examinations, central macular thickness, duration of inflammation, and follow-up time of the patients with non-infectious IOI following anti-VEGF injection were recorded.

Results: Non-infectious IOI was determined in 13 eyes (11 eyes with aflibercept, 2 eyes with ranibizumab) of 1,966 patients who received a total of 12,652 anti-VEGF (4,796 aflibercept and 7,856 ranibizumab) injections. IOI was detected after a mean of 7 injections (2-12 injections). All eyes had both anterior chamber reaction (Tyndall +1/+3) and vitritis (grade 1-3). None of the patients had pain, hypopyon, or fibrin reaction. Visual acuity progressed to baseline levels within 28.3 days. Vitritis continued with a mean of 40 days.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mahmut Kaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 505 525 22 16 E-posta: mahmutkaya78@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6255-3020

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.07.2020

Cite this article as: Kaya M, Öner FH, Akbulut Yağcı B, Ataş F, Öztürk T. Non-infectious Intraocular Inflammation Following Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injection. Turk J Ophthalmol 2021;51:32-37

©Telif Hakkı 2021 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

All patients recovered with topical steroid therapy. In 11 eyes, injection of the same anti-VEGF agent was continued. No recurrence of IOI was observed in any patients.

Conclusion: Non-infectious IOI following intravitreal anti-VEGF injection typically occurs without pain, conjunctival injection, hypopyon, or fibrin and responds well to topical steroid therapy. Visual acuity returns to baseline levels within weeks according to the severity of inflammation.

Keywords: Anti-VEGF, intraocular inflammation, topical steroid, vitritis

Giriş

Enfeksiyöz olmayan intraoküler enflamasyon (İOE), intravitreal antibiyotik tedavisi kullanılmaksızın düzelen ve enfeksiyöz ajan ile ilişkili olmayan akut, steril bir enflamasyon olup, intravitreal olarak uygulanan farmakolojik ajanların nadir bir komplikasyonudur.¹ Günümüzde, artan intravitreal enjeksiyonlar ile birlikte bu tip yan etkilerin sayısı da artmaktadır.^{1,2} Enfeksiyöz olmayan İOE, tüm anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri (anti-VEGF),^{1,3,4,5,6,7,8,9,10,11} triamsinolon^{12,13} ve okriplazmine¹⁴ karşı bildirilmiştir. Tipik olarak enjeksiyon sonrası birkaç gün içerisinde ortaya çıkar, kızarıklık ve belirgin ağrı olmaksızın, görme azalması ve vitritis ile seyredir.³ Çalışmalarda insidansı %0,09-0,55 arasında bildirilmiştir.^{1,8,9,10,11}

Bu çalışmada; yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) tanısı ile intravitreal anti-VEGF uygulanan hastalarda enjeksiyon sonrası görülen enfeksiyöz olmayan İOE'nin sıklığı, özellikleri, tedavisi ile fonksiyonel ve anatomik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Retina Birimi'nde Ocak 2015-Mart 2019 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısı ile takip edilen ve intravitreal anti-VEGF (ranibizumab veya aflibercept) enjeksiyonu uygulanan toplam 1.966 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Hastalara toplam 12.652 doz anti-VEGF enjeksiyonu uygulanmış olup, 13 gözde enfeksiyöz olmayan İOE saptandı.

Çalışmamız, Helsinki Deklarasyonu'nda belirlenen etik standartlar uygulanarak Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınarak yapıldı. Elli yaş ve üzeri yaş tip YBMD'si olan, anti-VEGF tedavi ve takipleri kliniğimizde devam eden ve en az 6 ay süre ile takibi olan olgular çalışmaya dahil edildi. Anti-VEGF ajanlar ile yükleme dozu tamamlanamayan, diabetes mellitus, son 6 ayda geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü (katarakt, glökom cerrahisi) ve üveiti olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm anti-VEGF enjeksiyonlar %0,5 proparakain hidroklorür (Alcaine®, Alcon Laboratuvarları Ticaret A.Ş., Fort Worth, TX, ABD) ile topikal anestezi altında ameliyathane koşullarında gerçekleştirildi. Girişim öncesi gerekli midriyazis %2,5 fenilefrin hidroklorür (Mydfrin®, Alcon Laboratuvarları Ticaret A.Ş., Fort Worth, TX, ABD), %0,5 tropikamid (Tropamid®, Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye) ve %1 siklopentolat hidroklorür (Sikloplejin®, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye) ile yapıldı. Enjeksiyon öncesinde %5'lik povidon iodin alt forniks damlatılıp en az beş dakika beklenildi. Perioküler deri ve göz kapakları %10'luk povidon iodin çözeltisi

ile silindikten sonra steril göz örtüsü örtülerek blefarosta ile kapak ve kirpikler enjeksiyon sahasından uzaklaştırıldı. Otuz gauge (G) iğne ile 0,05 mL olacak şekilde, 0,5 mg ranibizumab veya 2 mg aflibercept fakik gözlerde limbustan 4,0 mm ve psödo-fakik gözlerde limbustan 3,5 mm uzaklıktan üst temporal kadrandan uygulandı. İntravitreal enjeksiyon uygulamasının ardından iğne çekilirken steril pamuk uçlu aplikatör ile giriş yerine bası uygulanarak ilaç reflüsü ve vitreus prolapsı önlenmeye çalışıldı. Enjeksiyondan sonra %5'lik povidon iodin oküler yüzeye uygulandı. Hastalara 5 gün süre ile günde 6 kez %0,3 ofloksasin (Exocin®, Allergan İlaçları Tic. A.Ş., Dublin, İrlanda) göz damlası ve günde 2 kez %1 fusidik asit (Fucithalmic®, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye) visküz göz damlası başlandı. Enjeksiyon sonrası; görme kaybı, hiperemi, ışık hassasiyeti ve şiddetli ağrı varlığında hızla kliniğimize başvurmaları önerildi. Hastalar enjeksiyon sonrası 1. gün, 15. gün ve 30. günde değerlendirildi.

Hasta dosyalarından intravitreal anti-VEGF enjeksiyon sonrası enfeksiyöz olmayan İOE saptanan hastaların enflamasyon zamanındaki; düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ölçümleri, biyomikroskopik muayenede; konjonktival hiperemi, hücre varlığı, lens durumu, ön vitrede hücre varlığı ve fundus muayenesinde; vitritis varlığı, optik disk ve makülanın durumu, perifer retinanın durumu ve vasküler değişiklikler detaylı olarak kaydedildi. Ayrıca, rutin muayenede çekilen spektral domain optik koherens tomografinin (SD-OKT) arşivinden, tüm hastaların SD-OKT (Spectralis OCT®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) görüntülemesinden maküla kalınlıkları ve renkli fundus fotoğrafları (Visucam 500®, Zeiss, Almanya) kaydedildi. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyon sonrası, renkli fundus fotoğrafı sadece koroidal neovaskülarizasyon aktivasyonu ya da komplikasyon/yan etki gelişen hastalarda çekilmiş idi. Enfeksiyöz olmayan İOE tanısı "ASRS web sitesinde tanımlanan (<https://www.asrs.org/>)" ağrı, hiperemi, ciddi görme kaybı, hipopiyon, fibrin reaksiyonu ve retinit odağı olmadan, görme bulanıklığı ve sadece ön kamarada hücre, vitreusta hücre ya da vitreusta hafif fibriller opasite varlığında konulmuş olup, bu gözlere saat başı topikal %1 prednisolon asetat (Pred Forte®, Allergan İlaçları Tic. A.Ş., Dublin, İrlanda) tedavisi uygulanmıştı. Hastaların takiplerine klinik durumda tam düzelme sağlanana kadar devam edilmiştir. Hastalığın klinik şiddetine göre, olgular ilk hafta günün başı takip edilmiş olup, birinci haftadan sonra hastanın kliniğine göre takip süreleri uzatılmış idi.

İstatistiksel Analiz

Tüm olgu kayıtları IBM SPSS Statistics 24,0 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) paket programında gerçekleştirilerek istatistiksel analizler eşleştirilmiş t-testi kullanılarak yapıldı.

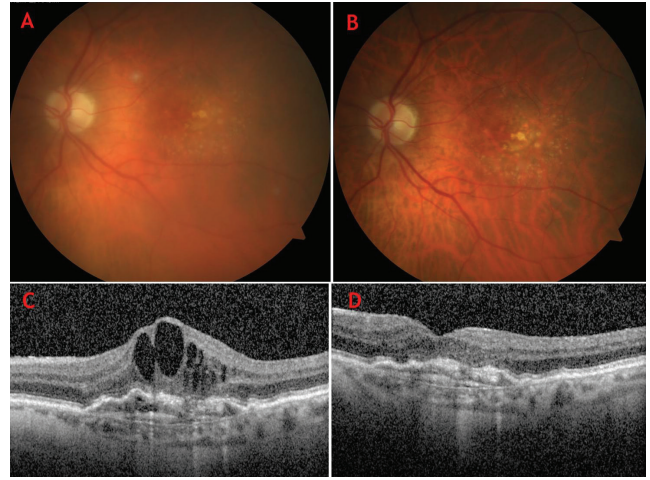
Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yaş tip YBMD tanısıyla uygulanan 12.652 anti-VEGF enjeksiyonunun, 4.796'sı aflibercept, 7.856'sı ise ranibizumab idi. Hastaların sadece bir gözünde olmak üzere, toplam 13 gözde enfeksiyöz olmayan İOE saptandı. Enjeksiyon başına düşen insidans %0,1 (13/12.652) ve hasta bazlı intraoküler enflamasyonun görülme insidansı %0,66 (13/1.966) olarak bulundu. İOE saptanan 13 hastanın dokuzu (%69,2) erkek, 4'ü (%30,8) ise kadın idi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Hastaların medyan yaşı 73 (51-86) yıl idi. Dokuz göz (%69,2) psödotakikti. Enfeksiyöz olmayan İOE, ranibizumab sonrası 2/7.856 (%0,02) gözde ve aflibercept sonrası 11/4.796 (%0,2) gözde tespit edildi. Hastaların kliniğimize medyan başvuru süresi 11 (4-21) gün idi. Postoperatif ilk gün hiçbir hastada İOE gözlenmedi. Altı hastanın (%46,2) görme bulanıklığı yakınması ile ilk 10 gün içinde kliniğimize başvurduğu gözlenirken, 7 hastada (%53,8) ise İOE ikinci haftadaki rutin kontrollerinde tespit edilmişti. Hastaların semptomlarına bakıldığında; 13 hastada (%100) bulanık görme, beş hastada (%38,5) uçuşma ve üç hastada (%23,1) fotofobi mevcuttu. Anti-VEGF tedavisi devam eden yaş tip YBMD hastalarında, enfeksiyöz olmayan İOE medyan 7 (2-12) enjeksiyon sonra saptandı.

Hasta dosya kayıtlarında, tüm hastalarda ön kamara reaksiyonu (+/+++ Tindal) ve vitritis (grade 1-3) mevcuttu (Resim 1A, B). Hipopiyon ve fibrin reaksiyonu hiçbir gözde izlenmemişti (Tablo 2). Hastaların enjeksiyon öncesi medyan görme keskinlikleri 0,4 [0,1-0,7; görme keskinliği $\leq 0,1$ olan %23,1 (3/13); Snellen eşeli], İOE zamanında görme keskinlikleri

ise medyan 0,2 [0,05-0,5; görme keskinliği $\leq 0,1$ olan %30,8 (4/13)] olarak saptanmıştı. Enflamasyon geçtikten sonra görme keskinlikleri ise medyan 0,5 [0,1-0,7; görme keskinliği $\leq 0,1$ olan %7,7 (1/13)] olarak tespit edilmişti. İOE esnasında, DEĞK'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı, sonrasında ise enflamasyon dönemine göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p < 0,0001$). Hastaların SD-OKT arşivinden yapılan değerlendirmede; enjeksiyon öncesi medyan santral maküla kalınlığı (SMK) 322 (226-398) μm idi. Enflamasyon esnasında medyan SMK 276 (203-370) μm iken, enflamatuvar bulgular geriledikten sonra ölçülen medyan SMK 235 (181-306) μm olarak saptandı (Resim 1C, D). İOE zamanında, enjeksiyon



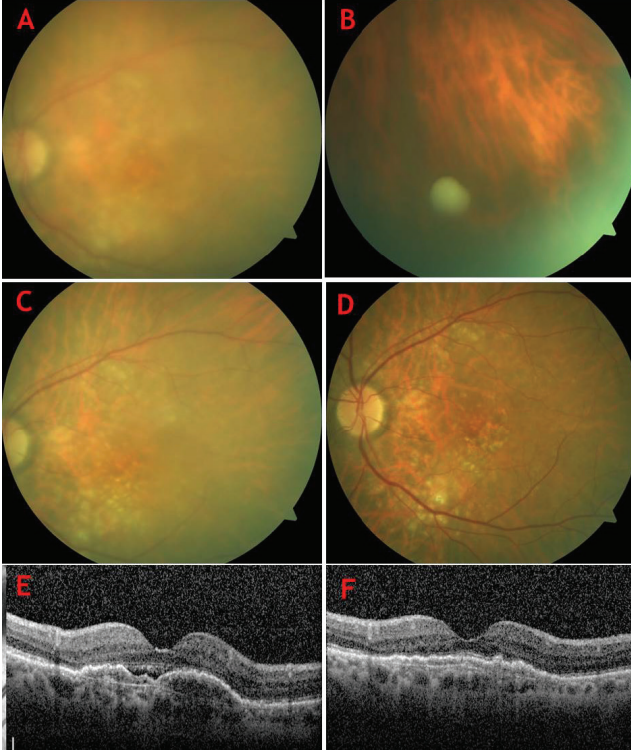
Resim 1. Olgu 1'in intraoküler enflamasyon sürecindeki renkli fundus ve spektralis OKT görüntülemeleri (A, B, C, D). Başvuru sırasındaki renkli fundus (A) ve başvurudan 1 ay sonraki renkli fundus (B) resimleri. İntraoküler enflamasyon öncesi spektralis OKT (C) ve enflamasyonun 7. günündeki spektralis OKT (D) görüntülemeleri

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları

Hasta no	Yaş	Göz	Lens durumu	Anti-VEGF	Enflamasyon öncesi enjeksiyon sayısı	Enflamasyon öncesi görme keskinliği	Enflamasyon sırasındaki görme keskinliği	Enflamasyon sonrası görme keskinliği	Tedavi sonrası enjeksiyon sayısı
1	67	Sağ	Fakik	Aflibersept	12	0,4	0,2	0,5	12
2	67	Sol	Fakik	Aflibersept	4	0,1	0,05	0,15	2
3	77	Sağ	Psödotakik	Aflibersept	5	0,7	0,5	0,7	1
4	75	Sağ	Psödotakik	Aflibersept	12	0,6	0,5	0,6	5
5	86	Sol	Psödotakik	Aflibersept	9	0,6	0,4	0,7	8
6	51	Sol	Fakik	Aflibersept	2	0,6	0,4	0,6	5
7	84	Sağ	Psödotakik	Aflibersept	9	0,1	0,05	0,1	0
8	84	Sol	Psödotakik	Aflibersept	2	0,1	0,05	0,05	0
9	72	Sol	Psödotakik	Ranibizumab	12	0,4	0,3	0,5	2
10	78	Sol	Psödotakik	Ranibizumab	8	0,2	0,1	0,3	4
11	67	Sağ	Fakik	Aflibersept	6	0,3	0,2	0,4	5
12	73	Sağ	Psödotakik	Aflibersept	3	0,6	0,5	0,6	3
13	73	Sol	Psödotakik	Aflibersept	8	0,3	0,2	0,4	1

anti-VEGF: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri

öncesine göre ortalama SMK değişimlerinde istatistiksel anlamlı fark oluşmadığı gözlemlendi ($p=0,120$).



Resim 2. Olgu 2'nin intraoküler enflamasyon ile ilişkili renkli fundus ve spektralis OKT görüntülemeleri (A-F). İntraoküler enflamasyon geliştiğinde başvuru sırasındaki renkli fundus (A), başvurudan 1 ay sonraki renkli fundus (B), başvurudan 2 ay sonraki renkli fundus (C) ve başvurudan 3 ay sonraki renkli fundus (D) resimleri görülmektedir. İntraoküler enflamasyon gelişmeden önceki spektralis OKT (E) ve enflamasyonun 7. günündeki spektralis OKT (F) görüntülemeleri izlenmekte

OKT: Optik koherens tomografi

Bir olgunun takibinde grade 2 vitritise ek olarak vitreus içinde beyaz renkli bir opasite olması nedeni ile vitreustan örnek alınmış olduğu görüldü (Olgu 2, Resim 2A, B, C). Hastaya olası enfeksiyöz endoftalmi tanısı ile intravitreal 1 mg/0,1 mL vankomisin, 2,25 mg/0,1 mL seftazidim ve 0,4 mg/0,1 mL doksameton enjeksiyonları uygulandığı hastanın ayrıntılı dosya taramasında görüldü. Ancak bu olguda yapılan vitreus kültürü ve direkt bakışında etiyolojik ajan saptanmamıştı. Diğer tüm gözlerde ise tedavi olarak ilk iki gün saat başı, sonrasında üç gün ise iki saatte bir olmak üzere topikal %1 prednisolon asetat tedavisi verilmiş olup, İOE tam düzelene kadar topikal %1 prednisolon asetat tedavisi tedricen azaltılarak devam edilmiştir (Resim 2D, E, F).

Hastaların dosya kayıtlarından, İOE sonrası takipte, hastaların tümünde hem görme keskinliğinde hem de vitritiste zamanla düzelme olduğu gözlemlendi. Görme keskinliğinin medyan düzelme süresi 28 (17-42) gün ve vitritisin medyan düzelme süresi ise 32 (20-75) gün olarak bulundu.

Enfeksiyöz olmayan İOE'de fonksiyonel ve anatomik düzelme sağlandıktan sonra, yaş tip YBMD tedavisi süresince 11 gözde aynı intravitreal ajan ile tedaviye devam edilirken, sonrasında bu gözlerle medyan 3 (1-12) enjeksiyon daha uygulanmış olduğu gözlemlendi. İki gözde ise skar gelişimi nedeni ile ilave enjeksiyona ihtiyaç duyulmamıştı. İOE hiçbir gözde tekrarlamazken, hiçbir olguda anti-VEGF enjeksiyonu ile ilişkili sistemik yan etki saptanmadı.

Tartışma

Enfeksiyöz olmayan İOE, intravitreal okriplazmin, bevacizumab, ranibizumab, triamsinolon asetonid ve aflibercept enjeksiyonundan sonra gelişebilmektedir.^{1,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14} Literatürde anti-VEGF enjeksiyonu sonrası insidansı %0,09 ile %0,37 arasında değişmektedir.^{3,4,5} Çalışmamızda, yaş tip YBMD tanısıyla uygulanan intravitreal anti-VEGF

Tablo 2. Hastaların intraoküler enflamasyon özellikleri ve iyileşme süreleri

Hasta no	Enjeksiyon ile enflamasyon arasında geçen süre (gün)	Ağrı durumu	Konjonktival hiperemi	Tındal	Vitritis	Görme keskinliğinde düzelme (gün)	Vitritiste düzelme (gün)
1	18	-	-	2+	+	29	22
2	11	-	-	+	2+	28	75
3	17	-	-	+	+	25	32
4	7	-	-	3+	3+	32	60
5	8	-	-	3+	2+	42	62
6	21	-	-	+	+	35	53
7	9	-	-	+	3+	25	44
8	4	-	-	+	3+	27	42
9	16	-	-	2+	2+	17	30
10	7	-	-	2+	2+	32	28
11	12	-	-	+	+	20	20
12	7	-	-	+	+	18	24
13	16	-	-	3+	+	38	28

enjeksiyonu sonrası tüm enjeksiyonların %0,1'inde ve tüm hastaların %0,66'sında saptanmıştır. Anti-VEGF uygulanma endikasyonu ile İOE sıklığı arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemektedir. Greenberg ve ark.¹ İOE gelişen 66 hastanın; %74'ünün yaş tip YBMD, %13'ünün retinal ven tıkanıklığına ikincil maküla ödemi ve %10'unun diyabetik maküla ödemi endikasyonu nedeni ile uygulanan aflibercept sonrası olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda başvuru semptomu en sık olarak görme azalması idi ve bu semptom tüm hastalarımızda mevcuttu. İkinci en sık gözlenen semptom ise uçuşma idi. Bu konuda en geniş olgu serisini Greenberg ve ark.¹ bildirmiş olup, bizim olgu serimiz ile uyumlu olarak en sık gözlenen semptomların bulanık görme ve uçuşma olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastaların anti-VEGF sonrası bulanık görme ve uçuşma şikayetleri ile başvuru süresi ortalama 11,7 gün (4-21) idi. Başvuru süresinin, literatürdeki çalışmalardan daha uzun olduğu gözlemlendi. Literatürde hastaların başvuru süresi ortalama 2,6-5 gün olarak belirtilmiştir.^{7,8,9,10,11} Hastalarımızın daha geç sürede başvurmalarının nedeni olarak çoğu hastamızdaki enflamasyon şiddetinin hafif-orta seviyede olması nedeni ile hastaların 15. gün kontrollerini beklemeleri olarak düşünüldü. Bir hastamızın 21. günde başvurması, başlangıç görme keskinliğinin düşük seviyede olmasına bağlandı. Ancak yoğun enflamasyon gelişen ya da tek gözlü olgularımızda bulanıklığı erken fark edip ilk beş gün içinde başvuran olgular da mevcuttur. Anti-VEGF tedavisi devam eden yaş tip YBMD hastalarında, kontrol takibinde OKT'nin yanı sıra biomikroskopik değerlendirme de özellikle bu tür enflamasyonların saptanması açısından önemlidir.

Çalışmalarda, ön kamara reaksiyonu ve vitritis birlikteliği %60-74 oranında, şiddetli enflamasyon varlığı (fibrin reaksiyonu, hipopyon varlığı) ise yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir.^{1,8,9,10,11} Çalışmamızda ise enfeksiyöz olmayan İOE gelişen tüm hastalarda ön kamara reaksiyonu ve vitritise rastlanmıştır. Hastalarımızın sadece %23'ünde 3+ tındal ve/veya grade 3 vitritis gözlenirken, büyük çoğunluğunda hafif-orta düzeyde İOE saptanmıştır. Hastalarımızın hiçbirinde fibrin reaksiyonu ve/veya hipopiyon bulgusu gelişmemiştir.

Bu çalışmada, İOE ile birlikte görme keskinliğinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. Enflamasyonun düzelmesi ile birlikte tüm hastaların görme keskinliğinde istatistiksel anlamlı artma gözlenmiştir. İOE gelişen olgularda semptomların başlama süresi kısa olan ve başlangıç enflamasyonu şiddetli seyreden gözlerde fonksiyonel kayıp olabileceği bildirilmektedir.^{8,9,10} Bu olgu serisinde, tüm gözlerde İOE çok şiddetli olmadığından, takip sürecinde 3-4 hafta içinde enflamasyon düzelmiş ve görme keskinliği enflamasyon öncesi seviyesine dönmüştür.

Enfeksiyöz olmayan İOE ile yaş tip YBMD aktivasyon ilişkisini gösteren çok çalışma bulunmamaktadır.¹⁵ Çalışmamızda, İOE'ye rağmen SMK'de enjeksiyon öncesine göre azalma saptanmıştır. Ancak, olgu serimizde YBMD aktivasyonu ile ilgili sadece SD-OKT bulguları (subretinal ve intraretinal sıvı) değerlendirilmiştir. İOE gelişimi ile yaş tip YBMD lezyon

aktivasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş olgu serilerinin olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Enfeksiyöz olmayan İOE, enjeksiyon sayısından bağımsız olarak gelişebilmektedir.⁵ Bazı çalışmalarda daha önce uygulanan aflibercept ile duyarlılığın meydana geldiği ve ardından uygulanan enjeksiyonların immün reaksiyon riskini artırabileceği bildirilmiştir.¹⁰ İOE ile ilişkilendirilmiş aflibercept enjeksiyon öyküsünün sonraki enjeksiyonlarda oküler enflamasyon riskini veya şiddetini artırmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.^{3,11} Tedavi ihtiyacı devam eden yaş tip YBMD hastalarında, İOE gelişse bile, enflamasyonun iyileşmesinden sonra aynı anti-VEGF ajan ile tedaviye devam edilmesi durumunda, enflamasyonun tekrarlama olasılığı düşük olarak bildirilmiştir.^{1,7,8,9,10} Olgu serimizde de İOE sonrası ortalama bir yıllık takiplerde en az üç anti-VEGF enjeksiyonu daha yapılmasına rağmen hiçbir hastada enflamasyon tekrarı gözlenmemiştir.

Anti-VEGF enjeksiyon sonrası enfeksiyöz olmayan İOE oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Enflamasyonun gelişimi üzerine birçok hipotez öne sürülmüştür. En olası hipotez, ilacın moleküler yapısı ve hastaya özgü faktörlerle oluşan immün reaksiyon sonucu enflamasyon oluşumudur. Yapılan çalışmalarda aflibercept sonrası enflamasyon insidansı diğer anti-VEGF ajanlardan daha yüksek bildirilmiştir.^{1,3,8,9,10,11,16} Bu durumla ilişkili olarak, afliberceptin moleküler yapısındaki Fc bileşeninin retinal Fc reseptörleri ile pro-enflamatuvar etkileşime girmesi ve/veya afliberceptin daha vizköz yapıya sahip bir füzyon proteini olması ile açıklanmaktadır. Bir olgumuzda vitreusta görülen beyaz renkli opasitenin de benzer mekanizma ile oluşmuş bir immün kompleks olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun dışında, anti-VEGF ajanlara bakteriyel endotoksin kontaminasyonuna,^{3,4,6} enjeksiyon kitlerindeki şırıngalara silikon partiküllerinin bulaş⁴ ve anti-VEGF ajanların uygunsuz depolama koşulları da (soğuk zincir koşulları)^{3,8} enflamasyon riskini artırmaktadır.

Enfeksiyöz olmayan İOE gelişen olgularda dikkat edilmesi gereken en önemli durum enfeksiyöz endoftalmiden ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Enfeksiyöz endoftalimde birkaç önemli klinik bulgu, bu hastalığın ayırıcı tanısında bize yol gösterici olmaktadır. Endoftalmi Vitrektomi Çalışması'na¹⁷ göre enfeksiyöz endoftalimde en önemli semptom ve bulgular; şiddetli ağrı, ciddi görme kaybı, konjonktival hiperemi, kemozis, fibrin reaksiyon, hipopiyon ve vitreusta yoğun opasitelerdir. Bizim hastalarımızda başvuru sırasında; ciddi görme kaybı, konjonktival hiperemi, fibrin reaksiyonu, hipopiyon ve vitreusta yoğun opasiteler olmaması endoftalmi ayırıcı tanısındaki en önemli bulgularıdır. Sadece bir hastamızdan vitreusta beyazımsı bir opasite görülmesi üzerine (Resim 1) endoftami şüphesi ile vitreustan örnek alınarak intravitreal tedavisi yapılmıştır. Örnek incelenmesine herhangi bir enfeksiyöz patojen saptanmamıştır. Olgunun takiplerinde, opasitenin on gün içinde kaybolduğu görülmüştür. Hasta enflamasyon düzelene kadar topikal %1 prednizolon asetat ile takip edilmiştir.

Enfeksiyöz olmayan İOE gelişen olgularda sistemik ve/veya topikal steroid tedavisi hastalığın şiddetine göre önerilmektedir. Çoğu olguda topikal steroid tedavisi yeterli olmaktadır. Bizim olgu serimizde de tüm hastalara topikal steroid tedavisi

verilmiş olup enflamasyonda düzelme sağlanmıştır. Hiçbir olgumuzda sistemik steroid tedavisine ihtiyaç olmamıştır. Hastaların fonksiyonel olarak medyan iyileşme süresi 28 gün iken, enflamasyonun medyan iyileşme süresi ise 32 gün olarak gözlenmiştir. Topikal steroid tedavisi ile herhangi bir lokal ya da sistemik yan etki izlenmemiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması, retrospektif özellikte olması ve sadece yaş tip YBMD hastalarının çalışmaya dahil edilmesidir. Diğer bir kısıtlayıcı faktör de olgu sayısının az olmasıdır.

Sonuç

Anti-VEGF sonrası enfeksiyöz olmayan İOE nadir bir komplikasyondur. Hastaların klinik seyri çoğu kez hafif olmaktadır. Ancak, enfeksiyöz endoftalmiden ayırıcı tanısının dikkatli bir şekilde yapılması önemlidir. Hastalar çok yakından takip edilmeli, klinik durumunda kötüleşme gözlenen olgularda enfeksiyöz endoftalmi gibi davranılmalı ve tedavisi yapılmalıdır. Enfeksiyöz olmayan İOE gelişen olgular topikal steroid tedavisine iyi cevap vermektedir. Fonksiyonel iyileşme genellikle üç-dört haftayı bulmaktadır. Enflamasyon tamamen geriledikten sonra, YBMD aktivasyonu tekrarlayan hastalarda aynı anti-VEGF ajan ile tedaviye devam edilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Hastalardan onam alındı.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.K., F.H.Ö., T.Ö., Konsept: F.H.Ö., M.K., T.Ö., Dizayn: M.K., F.H.Ö., T.Ö., Veri Toplama veya İşleme: M.K., F.H.Ö., B.A.Y., F.A., Analiz veya Yorumlama: M.K., F.H.Ö., Literatür Arama: M.K., F.H.Ö., B.A.Y., F.A., Yazan: M.K., F.H.Ö., B.A.Y., F.A., T.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Greenberg JP, Belin P, Butler J, Feiler D, Mueller C, Tye A, Friedlander SM, Emerson GG, Ferrone PJ; Aflibercept Sterile Inflammation Research Group. Aflibercept-related sterile intraocular inflammation outcomes. *Ophthalmology Retina*. 2019;3:753-759.

- Topal T, Kar T, Yıldırım Y, Sağdıç SK, Büyükkavşar C, Kaya A, Ayata A, Sönmez M, Ünal MH. Evaluation of Aflibercept Treatment Responses in Eyes with Bevacizumab/Ranibizumab-resistant Wet Age-related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47:133-137.
- Agrawal S, Joshi M, Christoforidis JB. Vitreous inflammation associated with intravitreal anti-VEGF pharmacotherapy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:943409.
- Ness T, Feltgen N, Agostini H, Böhringer D, Lubrich B. Toxic vitreitis outbreak after intravitreal injection. *Retina*. 2010;30:332-338.
- Daen V, Nguyen V, Essex RW, Morlet N, Barthelmes D, Gillies MC; Fight Retinal Blindness! Study Group. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125:66-74.
- Wang F, Yu S, Liu K, Chen FE, Song Z, Zhang X, Xu X, Sun X. Acute intraocular inflammation caused by endotoxin after intravitreal injection of counterfeit bevacizumab in Shanghai, China. *Ophthalmology*. 2013;120:355-361.
- Williams PD, Chong D, Fuller T, Callanan D. Noninfectious vitritis after intravitreal injection of anti-VEGF agents: variations in rates and presentation by medication. *Retina*. 2016;36: 909-913.
- Goldberg RA, Shah CP, Wiegand TW, Heier JS. Noninfectious inflammation after intravitreal injection of aflibercept: clinical characteristics and visual outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:733-737.
- Hahn P, Chung MM, Flynn HW Jr, Huang SS, Kim JE, Mahmoud TH, Sadda SR, Dugel PU. Postmarketing analysis of aflibercept-related sterile intraocular inflammation. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:421-426.
- Fine HF, Roth DB, Shah SP, Haque T, Wheatley HM. Frequency and characteristics of intraocular inflammation after aflibercept injection. *Retina*. 2015;35:681-686.
- Kim JY, You YS, Kwon OW, Kim SH. Sterile inflammation after intravitreal injection of aflibercept in a Korean population. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29:325-330.
- Roth DB, Chieh J, Spirm MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1279-1282.
- Durmaz Engin C, Ayhan Z, Men S, Yaman A, Saatci AO. Bilateral severe sterile inflammation with hypopyon after simultaneous intravitreal triamcinolone acetate and aflibercept injection in a patient with bilateral marked rubeosis associated with ocular ischemic syndrome. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2017;2017:5123963.
- Han IC, Scott AW. Sterile endophthalmitis after intravitreal ocriplasmin injection: report of a single case. *Retin Cases Brief Rep*. 2015;9:242-244.
- Sato T, Takeuchi M, Karasawa Y, Enoki T, Ito M. Intraocular inflammatory cytokines in patients with neovascular age-related macular degeneration before and after initiation of intravitreal injection of anti-VEGF inhibitor. *Sci Rep*. 2018;8:1098.
- Souied EH, Dugel PU, Ferreira A, Hashmonay R, Lu J, Kelly SP. Severe ocular inflammation following ranibizumab or aflibercept injections for age-related macular degeneration: a retrospective claims database analysis. *Ophthalmic Epidemiol*. 2016;23:71-79.
- No authors listed. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1479-1496.