

Prematüre Retinopatisi İçin Uygulanan İntravitreal Enjeksiyon Sonrası Gelişen İyatrojenik Lens Opasitesi

The Iatrogenic Lens Opacity Developed After Intravitreal Injection for Premature Retinopathy

¹ Halil İbrahim ATEŞOĞLU^a, ² Özdemir ÖZDEMİR^b

^aTatvan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Bitlis, Türkiye

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları AD, Ankara, Türkiye

ÖZET Yirmi dördüncü haftada 550 g olarak doğan ve postmenstrüel 33. haftadaki göz muayenesinde her iki gözde Zon I'de 12 saat kadranı Evre 1 prematüre retinopatisi ile arterio-venöz şantların ve retinal hemorajilerin eşlik ettiği yoğun plus hastalık bulunan olguya agresif prematüre retinopati tanısı konuldu. Olgunun her iki gözüne anti-vasküler endotelial büyüme faktörü ajanlarından bevasizumab uygulanması kararı alındı. Her iki gözüne intravitreal 0,3 mg/0,0125 mL bevasizumab enjeksiyonu yapılan olgunun postoperatif birinci gün muayenesinde, sol gözde intravitreal enjeksiyon iğnesinin lens arkasına temas ettiği görüldü. Bu lezyon ilerleyen günlerde lens arka kapsülünde küçük bir lens opasitesine dönüştü. Fakat lens opasitesi görsel eksi kapatmadığı için takip edilmesine karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Bevasizumab; enjeksiyon; katarakt; prematüre retinopatisi; vasküler endotelial büyüme faktörü

ABSTRACT Aggressive retinopathy of prematurity was detected at the 33rd postmenstrual week in a patient who was born 550 g at 24 weeks, had Stage I retinopathy of prematurity in Zone I at 12 hour quadrants and plus disease with arterio-venous shunts and retinal hemorrhages in both eyes. It was decided to apply bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor agent, to both eyes of the patient. 0.3 mg/0.0125 mL intravitreal bevacizumab was injected into both eyes. In the eye examination performed on the first postoperative day, it was observed that the intravitreal injection needle contacted the back of the lens in the left eye. This lesion turned into a small lens opacity in the posterior lens capsule in the following days. However, since the lens opacity did not obscure the visual axis, it was decided to follow up.

Keywords: Bevacizumab; injection; cataract; retinopathy of prematurity; vascular endothelial growth factor

Prematüre retinopatisi [retinopathy of prematurity (ROP); preterm infantlarda doğumdan sonra görülen ve çocukluk çağıının en önemli önlenilebilir körlük nedenlerinden biri olan proliferatif vitreoretinopatidir.¹ Günümüzde, gelişen yenidoğan yoğun bakım olanaklarının da etkisiyle prematüre doğum sıklığı ve ROP tanısı alan hasta sayısı artmaktadır.² Agresif ROP (A-ROP) ise tedavi edilmediğinde hızla

ilerleyen şiddetli bir ROP formudur. Bu hastalarda plus hastalık ön plandadır. A-ROP tanısı koyulduğunda evreye bakılmaksızın en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır.³

Bu çalışmada, A-ROP olan bir olguda uygulanan intravitreal bevasizumab tedavisi sonrası sol gözde gelişen iyatrojenik lens opasitesi komplikasyonu sunulmuştur.

Correspondence: Halil İbrahim ATEŞOĞLU
Tatvan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Bitlis, Türkiye
E-mail: h.ibrahim.atesoglu@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 31 Dec 2023

Received in revised form: 18 Jan 2024

Accepted: 09 Mar 2024

Available online: 15 Mar 2024

2146-9008 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

OLGU SUNUMU

24. haftada 550 g olarak doğan olgunun postmenstrüel 33. haftadaki göz muayenesinde; her iki gözde Zon I'de 12 saat kadranı Evre 1 ROP ile arteriovenöz şantların ve retinal hemorajilerin eşlik ettiği yoğun plus hastalık bulunan olguya A-ROP tanısı konuldu. Olgunun ailesinden endikasyon dışı ilaç kullanımı onamı alındıktan sonra, aynı gün her iki göze anti-vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)] ajanlarından intravitreal bevasizumab uygulanması kararı alındı. Olgu genel anestezi altında ameliyata alındı. Steril şartlar altında limbusun 1,5 mm gerisinden, sağ göze üst temporalden, sol göze üst nazaldan 0,3 mg/0,0125 mL intravitreal bevasizumab enjeksiyonu yapıldı. Postoperatif birinci gün yapılan muayenede, sol gözde intravitreal enjeksiyon iğnesinin lens arkasına temas ettiği görüldü. Bu lezyon ilerleyen günlerde lens arka kapsülünde küçük bir lens opasitesine dönüştü. Fakat lens opasitesi görsel aksı kapatmadığı için birer haftalık aralıklarla takip edilmesine karar verildi (Resim 1).

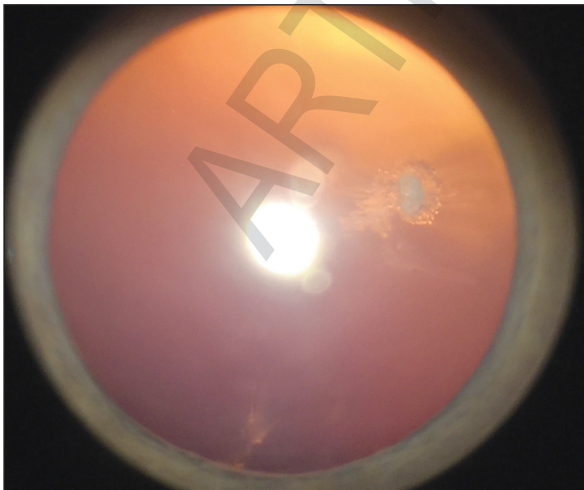
TARTIŞMA

Prematüre retinopatisi, görmenin korunması ve komplikasyonların azaltılması için zamanında ve uygun tedavi edilmelidir. ROP oluşumunda en önemli iki risk faktörü doğum ağırlığı ve gestasyon

yaşıdır. Özellikle 1.000 g altında ve 28 haftadan erken doğan bebeklerde ROP oluşum sıklığı belirgin artmaktadır.⁴ Yenidoğan yoğun bakım hizmetlerinde yaşanan gelişmelerle birlikte günümüzde önlenabilir çocukluk çağı körlüklerinin başlıca sebeplerinden birisi hâline gelmiştir. Gelişmiş ülkelerde büyük oranda 32 haftanın altında doğan preterm bebeklerin sorunuken, gelişmekte olan ülkelere 34 haftaya kadar ağır ROP geliştiği bildirilmektedir.^{1,5} Ülkemizde de "Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey" (TR-ROP) çalışmasına göre doğum ağırlığı 1.700 g ve gestasyon yaşı 34 haftaya kadar olan bebeklerde tedavi gerektiren ciddi ROP vakalarının olduğu belirlenmiştir.⁶ Ülkemizde ROP Tanı ve Tedavi Rehberindeki tarama kriterleri 2021'de güncellenmiştir. Önceki rehberde göre tarama kriterleri 32 hafta veya 1.500 g altı doğan bebekleri kapsarken, güncel rehberde göre 34 hafta veya 1.700 g altı bebeklerin taranması önerilmektedir.^{7,8}

A-ROP hızlı ilerleyen ve tedavi edilmediğinde kısa sürede Evre 5'e ilerleyen bir ROP formudur.^{8,9} İlk olarak "rush hastalığı" ve sonrasında "Agresif Posterior ROP" olarak tanımlanan hastalık 2021'de Uluslararası ROP Sınıflandırma Rehberinin güncellenmesi ile "A-ROP" olarak tekrar tanımlanmıştır.³ Bu gözlerde, plus hastalık, optik disk etrafında 4 kadranı belirgindir. Zon I veya posterior Zon II'de hastalık olmakla birlikte avasküler alan sınırları net bir hat ile ayırt edilemeyebilir ve evresini tespit etmek zor olabilir. Vasküler ve avasküler alan arasındaki sırta yüzeyden kabarık olmayan, düz neovaskülarizasyon görülmektedir. Bu da tanıyı zorlaştırabilmektedir. Hastalık hızla Evre 4-5'e ilerlediği için vakit kaybetmeden tedavi edilmelidir.^{3,5}

ROP tedavisinde standart tedavi yöntemi hâlen lazer fotokoagülasyondur. Bu yöntemde amaç, avasküler retinanın ablasyonu ile buradan anjiyojenik faktörlerin salınımını engellemektir. Tedavinin en önemli sorunu periferik görme alanı kaybıdır. Bununla birlikte, anti-VEGF ajanlarının kullanımı nadir değildir. Bu ajanlar, görme alanında kalıcı daralmaya neden olmadan yeni damar oluşumunu engellemektedir. Kornea, lens ve vitreus patolojilerinde olduğu gibi ortam opasitelerinde; pupillanın yeterince genişlediği olgularda anti-VEGF ajanlarının kullanılabilirliği



RESİM 1: Sol gözde intravitreal enjeksiyon iğnesinin lens arkasına temasına bağlı lens arka kapsülünde görsel aksı etkilemeyen opasite.

önemli avantajlarıdır.^{10,11} Ayrıca “Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity” (BEAT-ROP) çalışmasında, Zon I evre 3 ROP veya posterior Zon II ROP’ların tedavisinde bevasizumab kullanımı sonrası rekürrens ve yapısal anormalliklerin daha az olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Bevasizumab, ranibizumab ve aflibersept anti-VEGF monoklonal antikorlar olup, VEGF’ye bir tuzak molekülü olarak bağlanır ve onları bloke ederek elimine ederler.¹² Yenidoğanda tedavi sonrası plus hastalıkta gerileme ertesi günden itibaren hızlı bir şekilde olmaktadır. Avasküler retinanın vaskülarizasyonu ise yavaşlamakta hatta bazen tamamlanamamaktadır. Bu yüzden bu bebeklerin bazen 2-3 yaşlarına kadar takip edilmesi gerekebilmektedir.¹³

İşlem öncesi oküler yüzey sterilizasyonu iyi bir şekilde yapılmalıdır. İlaç uygulaması limbustan 1-1,5 mm geriden pars plikataadan mümkünse kısa uçlu (4mm) 30G iğne ile intravitreal enjeksiyon şeklinde yapılır. Minimum etkin dozu bilinmemekle birlikte genellikle erişkinde kullanılan dozun yarısı uygulanmaktadır (bevasizumab: 0,675 mg/0,025 mL, ranibizumab: 0,25 mg/0,025 mL).⁸

Uygulamaya bağlı olarak çeşitli sistemik ve oküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. İlacın sistemik dolaşıma geçmesi ve kan VEGF düzeyinde geçici düşme ile beyin, akciğer ve böbrek hasarı oluşabilmektedir.¹⁴ Ayrıca anti-VEGF tedavilerin uygulandığı bebeklerde lazer tedavisi yapılan bebeklere göre nörogelişimsel problemlerin arttığını belirten yayınlar mevcuttur.¹⁵ Bunların yanında konjonktival kanama, kornea erozyonları, lens travmaları, vitreus hemorajisi, endoftalmi, retina dekolmanı gibi uygulamaya bağlı oküler komplikasyonlar da meydana gelebilmektedir. Bu nedenle tedavi sonrası kötü prognozun önüne geçmek için hastaları sık aralıklarla takip etmek önemlidir. Bu olguda da intravitreal bevasizumab enjeksiyonu sonrası sol gözde lens travması ve o bölgede görsel aksı etkilemeyen lens opasitesi gelişmiştir. Olgu sık aralıklarla takip edildiğinde bu lens opasitesinin o bölgede büyümeden lokalize kaldığı görülmüştür.

Sonuç olarak; prematüre retinopatisinde lazer fotokoagülasyon ve intravitreal antianjiyojenik ilaç tedavisi esas tedavi yöntemleridir. Hangi tedavinin uygulanacağı hastaya göre karar verilmelidir. Tedavi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Bu çalışmada, A-ROP bulunan olguda intravitreal bevasizumab enjeksiyonu sonrası sol gözde gelişen iyatrojenik lens opasitesi, görsel aksın dışında olduğu için takip edilmiştir. Bu hastalar sonrasında oluşabilecek katarakt açısından yakın takibe alınmalıdır. Sonrasında meydana gelebilecek olası bir katarakt; ROP’a bağlı morbiditenin yanında, kataraktın neden olduğu ambliyopi nedeniyle görsel rehabilitasyonu olumsuz etkileyecektir. Bununla birlikte erken alınan cerrahi kararı, cerrahi sırasında ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonlarla birlikte uzun bir görsel rehabilitasyon sürecini doğurmaktadır. Dolayısıyla bu olguda, görüldüğü gibi lens travması gelişen olgularda takip veya cerrahi kararı verirken lezyonun boyutu ve görsel aksa göre konumu dikkate alınmalıdır.

Source of Finance

During this study, no financial or spiritual support was received neither from any pharmaceutical company that has a direct connection with the research subject, nor from a company that provides or produces medical instruments and materials which may negatively affect the evaluation process of this study.

Conflict of Interest

No conflicts of interest between the authors and / or family members of the scientific and medical committee members or members of the potential conflicts of interest, counseling, expertise, working conditions, share holding and similar situations in any firm.

Authorship Contributions

Idea/Concept: Özdemir Özdemir; **Design:** Özdemir Özdemir; **Control/Supervision:** Özdemir Özdemir; **Data Collection and/or Processing:** Özdemir Özdemir; **Analysis and/or Interpretation:** Özdemir Özdemir; **Literature Review:** Halil İbrahim Ateşoğlu; **Writing the Article:** Halil İbrahim Ateşoğlu; **Critical Review:** Özdemir Özdemir.

KAYNAKLAR

1. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2515-26. PMID: 23268666; PMCID: PMC3695731.
2. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):31-8. PMID: 20428351; PMCID: PMC2802437.
3. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51-e68. PMID: 34247850.
4. Özen Tunay Z, Özdemir Ö, Ergintürk Acar D, Petriçli İS, Oğuz ŞS. Clinical features of infants treated for severe retinopathy of prematurity: 8-year study from a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. *Turk J Med Sci*. 2016;46(1):42-7. PMID: 27511331.
5. Sun Y, Hellström A, Smith Lois EH. Retinopathy of prematurity. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Newborn*. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2015. p.1767-74.
6. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T; TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(12):1711-6. PMID: 29519879; PMCID: PMC6287567.
7. Koç E, Baş YA, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. TOD ROP Komisyonu, TND ROP Çalışma Grubu. *Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2016*. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği. 2016. <https://www.medikalakademi.com.tr/wp-content/uploads/2020/07/turkiye-premature-retinopatisi-rehberi-2016.pdf>
8. Türkiye prematüre retinopatisi rehberi 2021 güncellemesi. <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2021/08/Turkiye-Premature-Retinopatisi-2021-Guncellemesi-1.pdf> (Erişim tarihi: 14.02.2022). Verilen linke erişim sağlanamamıştır kaynağa direkt erişim sağlanabilecek link bilgisi ve erişim tarihi eklenmelidir.
9. Ozdemir O, Ozen Tunay Z, Erginturk Acar D. Prematüre retinopatisi tedavisi: 2014 yılı sonuçlarımız [Treatment of retinopathy of prematurity: the results of 2014]. *Ret-Vit*. 2016;24(1):25-30. https://www.researchgate.net/publication/305368185_Treatment_of_Retinopathy_of_Prematurity_The_Results_of_2014
10. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-15. PMID: 21323540; PMCID: PMC3119530.
11. Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:20. PMID: 25886603; PMCID: PMC4365803.
12. Wang H. Anti-VEGF therapy in the management of retinopathy of prematurity: what we learn from representative animal models of oxygen-induced retinopathy. *Eye Brain*. 2016;8:81-90. PMID: 28539803; PMCID: PMC5398744.
13. Garcia Gonzalez JM, Snyder L, Blair M, Rohr A, Shapiro M, Greenwald M. Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2018;38(4):764-72. PMID: 28267112.
14. Wu WC, Lien R, Liao PJ, Wang NK, Chen YP, Chao AN, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):391-7. PMID: 25569026.
15. Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH, Lefebvre F, Simard MN, et al; Canadian Neonatal Network and the Canadian Neonatal Follow-Up Network Investigators. Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153218. PMID: 27244705.