



İntravitreal Enjeksiyon Sonrasında Vitreus İçinde Gözlenen Silikon Yağı Damlacıklı Olgulara Yaklaşımımız

Our Clinical Approach to Cases with Silicone Oil Droplets in Vitreus Following Intravitreal Injection

Rıfat Rasier, Amber Şenel*, Özgür Artunay*, Erdal Yüzbaşıoğlu*, Alper Şengül**, Halil Bahçecioglu

Özel Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

*T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: İntravitreal enjeksiyon tedavisi gören hastaların takiplerinde enjeksiyon sonrası vitreus içi silikon yağı damlacıklarının komplikasyon olarak görülebildiğini ve bu hastalara yaklaşımımızı açıklamak.

Gereç ve Yöntem: T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Göz Kliniği'ne Aralık 2010 - Şubat 2011 tarihleri arasında intravitreal enjeksiyon tedavisi gören 4 hasta gözün önünde uçuşan cisim yakınmasıyla, 2 hasta da enjeksiyon sonrası rutin kontrol muayenesi için başvurdu.

Sonuçlar: Yapılan oftalmolojik muayenede fundus bakısında vitreus içinde serbest silikon yağı damlacıkları gözlemlendi. Bevacizumab enjeksiyonu yapılmış hastalardan %0,04'ünde intravitreal silikon yağı damlacığına rastlanılmışken ranibizumab enjeksiyonu yapılmış hastaların hiçbirinde bu bulguya rastlanılmadı. Vitreus içi silikon yağı damlacığı görülmesinden önce ortalama enjeksiyon sayısı 4,8 (3-8) olup, hastaların almış oldukları toplam enjeksiyon sayısı ortalaması 6,8 (3-9)'dur. Toplam 6 hastanın 2 tanesi asemptomatik, 4 tanesi semptomatikti. Semptomatik olan 2 hastanın vitreuslarında gözlenen silikon yağı damlacıkları optik aks üzerinde bulunduğu için pars plana vitrektomi yöntemiyle çıkarıldı. Vitreus ekstraktlarının patolojik incelenmesinde görülen damlacıkların silikon yağı olduğu doğrulandı.

Tartışma: Çalışmamızda intravitreal bevacizumab enjeksiyonlarında kullanılan enjektör ekipmanının vitreus içi silikon yağı damlacığı komplikasyonunu beraberinde getirebildiği saptanmış olup bu durumun ekipman değişimi ile önlenilebileceği görülmüştür. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 454-7)

Anahtar Kelimeler: İntravitreal enjeksiyon, silikon, silikon yağı damlacığı

Summary

Purpose: To demonstrate that post-injection intravitreal silicone oil droplets can be seen as a complication in the follow-up of patients who had undergone intravitreal injection treatment and to discuss our clinical approach to these patients.

Material and Method: Out of 6 patients who had undergone intravitreal injection treatment in T. C. İstanbul Bilim University Ophthalmology Clinic between December 2010 and February 2011, four presented with complaints of floaters and 2 patients applied for follow-up after intravitreal injection.

Results: On ophthalmological examination, free silicone oil droplets in the vitreous cavity were observed at fundoscopy. In 0.04% of patients who had undergone bevacizumab injections, intravitreal silicone oil droplets were seen, whereas no oil droplets were seen in patients who had undergone ranibizumab injections. Before silicone oil droplets were seen in the vitreous, the mean number of injections was 4.8 (3-8) and the mean number of the total injections that the patients have undergone was 6.8 (3-9). Two of the 6 patients were asymptomatic and 4 of them were symptomatic. The silicone oil droplets in the vitreous which were on the optical axis were extracted with pars plana vitrectomy method in two symptomatic patients. Pathological examination of the vitreous extracts confirmed that the observed droplets were silicone oil.

Discussion: In our study, it was determined that the injector equipment which is used in bevacizumab injections can bring along the complication of silicone oil droplets in the vitreous cavity and this situation can be prevented with equipment changing. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 454-7)

Key Words: Intravitreal injection, silicone, silicone oil droplet

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Amber Şenel, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 224 49 66 E-posta: ambersenel@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 31.03.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.08.2012

Bu çalışma 2010'da Antalya'da TOD 44. Ulusal Kongresi'nde poster sunumu olarak sunulmuştur.

Giriş

Retinal hastalıklar için intravitreal enjeksiyon yöntemi, kullanımını gün geçtikçe yaygınlaşmakta olan bir tedavi şeklidir. Vasküler endotel büyüme faktörünün (VEBF) özgün ajanlarla etkisiz hale getirilmesiyle başta eksüdatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olmak üzere, retinal damar tıkanıklıkları veya diabetik retinopatiye bağlı retinal ödem tabloları ve dejeneratif miyopi, koroidopati gibi sebeplere bağlı koroidal neovaskülarizasyonların (KNV) tedavisinde başarı sağlanmıştır.¹ Geliştirilmiş anti-VEBF ajanları arasında ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanib bulunmaktadır. İntravitreal enjeksiyonların bildirilmiş komplikasyonları arasında endoftalmi, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, retinal yırtık oluşumu ve kristalin lens hasarı sayılabilmektedir.² Bu çalışmada intravitreal anti-VEBF enjeksiyonu tedavisi gören ve takip vizitlerinde intravitreal silikon damlacıkları tespit edilen 6 hasta ile gözlenen silikon damlacıklarının olası kaynağı ve bu hastalara yaklaşım tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Göz Kliniği'ne Aralık 2010- Şubat 2011 tarihleri arasında intravitreal enjeksiyon tedavisi gören 4 hasta gözün önünde uçuşan cisim yakınmasıyla, 2 hasta da enjeksiyon sonrası 1. gün rutin muayene için başvurdu. Yapılan oftalmolojik muayenede fundus bakısında vitreus içinde serbest silikon yağı damlacıkları gözlemlendi. Hastaların vitreus içi silikon damlacığı fark edilmeden önceki enjeksiyon sayıları, toplam enjeksiyon sayıları ve enjeksiyon tipleri, ilk enjeksiyonun öncesindeki ve son enjeksiyon sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, takip süreleri ve yaklaşım biçimi kaydedildi. Altı hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde bu bulguya ilk kez Aralık 2010'da son kez de Şubat 2011'de rastlanıldığı görüldü. Bu tarihler arasında 52 hastaya 127 adet bevacizumab enjeksiyonu, 35 hastaya 108 adet ranibizumab enjeksiyonu tedavisi uygulandığı tespit edildi. Enjeksiyon öncesi tüm hastalardan imzalı onam formu alındı. Hastalardan hiçbiri daha önce herhangi bir intravitreal enjeksiyon tedavisi almamış olup vitrektomize değillerdi.

Bulgular

Aralık 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında 52 hastaya 127 adet bevacizumab enjeksiyonu yapılmışken 35 hastaya 108 adet ranibizumab enjeksiyonu yapıldı. Altı hastanın 6 gözünde tedavi süresince yarıklı lamba veya funduskopi ile görülebilen intravitreal silikon yağı damlacıkları tespit edildi (Resim 1). Bevacizumab enjeksiyonu yapılan hastalardan %0,04'ünde intravitreal silikon yağı damlacığına rastlanılmışken yapılan ranibizumab enjeksiyonlarının

hiçbirinde bu bulguya rastlanılmadı. Silikon yağı damlacığı tespit edildikten sonraki tedavi şekli Tablo'da açıklandı. Hastaların bir tanesi travma sonrası gelişen koroid rüptürüne bağlı KNV nedeniyle, 3 tanesi diabetik maküler ödem nedeniyle, 2 tanesi YBMD'ye bağlı KNV nedeniyle tedavi almıştı. Hastalar, silikon damlacıkları fark edilmeden önce ortalama 4,8 (3-8) intravitreal bevacizumab enjeksiyonu almış olup toplamda 6,8 (3-9) intravitreal enjeksiyon almıştı. Toplam 6 hastanın 2 tanesi asemptomatik, 4 tanesi semptomatikti. Semptomatik olan hastalardan ikisinin yağ damlacıkları optik aks üzerinde bulunduğu için pars plana vitrektomi yöntemiyle çıkarıldı, vitreus ekstraktlarının patolojik incelenmesinde silikon yağı olduğu saptandı (Resim 2). Bu bulgunun görülmesinden sonra 8,6 (6-11) ay takip edilmiş olan hastalarda takip süresince herhangi bir oküler enflamasyona veya komplikasyona rastlanılmadı. Yapılan takip muayenelerinde hastaların göz içi basınçlarında silikon damlacıkları tespitinden sonra bir değişim gözlenmezken görme keskinlikleri hastalığın seyri ile uyumlu bir gidişat sergiledi (Tablo 1).

Tartışma

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonları sonrası vitreus içi silikon yağı damlacığı görülmesine rağmen ranizumuab enjeksiyonları sonrası hiç damlacık görülmemesi, bu komplikasyonun vitreus içine enjekte edilen ajandan çok enjeksiyonun yapıldığı ekipmanla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Silikon yağı, enjektörlerde piston ile silindir arasında kaydırıcı madde olarak kullanılmaktadır. Tıbbi malzeme üretimine uygun (medical grade) silikon yağı, enjektör içi polimetilsiloksan (Dow Corning Corp., Michigan, ABD) sürfaktanın içeriğinde %2 ila %3 oranında bulunmaktadır.³ Yapılan çalışmalarda bu miktarın gözde herhangi bir komplikasyona yol açmadığı açıklanmıştır.^{4,5}

İntravitreal silikon yağı, komplike retina dekolmanı cerrahisinde uzun süreli tamponlayıcı ajan olarak kullanılmakta olup glokom, katarakt, keratopati ve retinopati gibi çeşitli etkilere yol açabildiği bilinmekte olan bir ajandır. Vitreus boşluğuna verilen silikonun zamanla küçük moleküler parçacıklara ayrılması ve emülsifiye olması komplikasyon oranını arttırmaktadır.^{6,7} Çalışmalarda silikon yağının uzun süre göz içinde kalması sonucu olarak silikon yağı parçalarına retina pigment epiteli, internal limitan membran yüzeyi ve Müller hücrelerinde rastlandığı belirtilmiştir.⁷⁻⁹

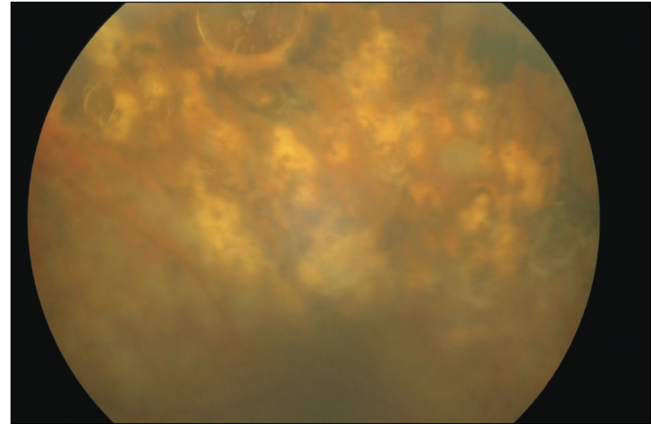
Literatürde intravitreal enjeksiyon tedavisi sonrası vitreus içi silikon damlacığı gözlemlenen çalışmalar bulunmaktadır. Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) çalışmasından elde edilen raporda Kasım 2004-Şubat 2009 tarihleri arasında 464 hastaya yapılan toplam 1205 intravitreal triamsinolon enjeksiyonu içinde kendinden iğneli enjektör kullanılan intravitreal enjeksiyonlarda

hastalarda %44 oranında vitreus içi serbest silikon damlacıklarına rastlanması üzerine luer tip enjektörler kullanılmaya başlanmış ve bu oran sifira inmiştir.¹⁰ Bakri ve ark'nın yayınladığı 15 olguluk seride hastaların vitreuslarında rutin takipler sırasında pegaptanib, bevacizumab, triamsinolon ve ranibizumab enjeksiyonlarından sonra silikon damlacıkları fark edilmiştir. Tümü asemptomatik olan hastalarda ortalama 7 ay takip süresince herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır.¹¹ Kocabora ve ark'nın¹² yayınladığı intravitreal pegaptanib enjeksiyonu yapılan 3 olguluk seride damlacıkların ultrasonik görüntüleri yüksek ekojenik bulunmuş ve yapılan induktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresinde silikon olduğu ortaya çıkmıştır. Sözü edilen çalışmalarda silikon damlacığı fark edilen hastaların hiçbirinde gözle ilgili herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir ve hastalara takip dışında herhangi bir yaklaşım önerilmemiştir. Görülen bu komplikasyon bizim çalışmamızda olduğu gibi enjekte edilen ajanlara değil kullanılan ekipmanla ilişkilendirilmiştir.¹⁰⁻¹⁵

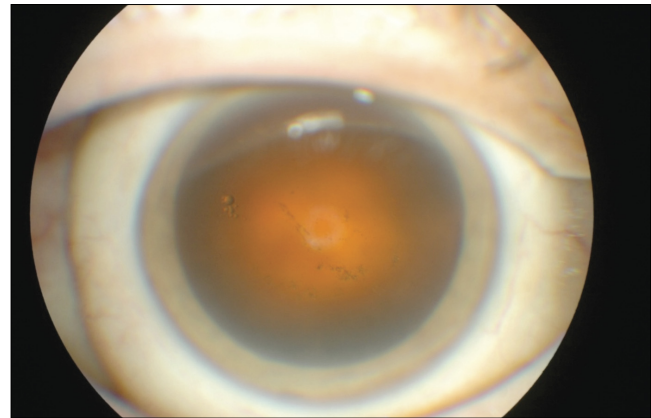
Ness ve ark'nın intravitreal bevacizumab enjeksiyon yapılan 3357 hasta içinden 11 hastada ciddi intraoküler inflamasyon görülmesini içeren çalışmalarında bir hastada retinal abse içeren enfeksiyöz endoftalmi, diğerlerinde toksik vitritis tespit edilmiştir. Endoftalmi şüphesiyle 7 hastaya pars plana vitrektomi yapılmıştır. Hastaların bazılarında vitreusta silikon damlacıkları da gözlemlenmiştir. Toksik inflamatuvar reaksiyona enjektör ve iğnenin yol açtığı varsayılmış ve enjektör ekipmanı değişimi yapıldıktan sonra bu komplikasyona rastlanmamıştır.¹⁶

Diabet literatüründe de subkutan dokuya insülin enjekte edilmesi sırasında enjektör içinden beraberinde geçen silikon yağının granülatöz reaksiyon yapmasından bahsedilmektedir. Ayrıca insülin flakonunun şırınganın içindeki silikon yağıyla kontamine olması ve bu yüzden çekilmesi gerekenden daha az insülin çekilmesine bağlı etkinlik düşmesini konu alan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda enjeksiyon ekipmanıyla

beraber enjeksiyon prosedürü de suçlanmıştır. İnsülinin enjektöre çekilmesinden sonra enjektör içinde kalan havanın dışarı çıkması amacıyla pistonun ileri geri hareketinin minimal sayıda olması gerekliliği üzerinde durulmuştur.^{17,18} Piston



Resim 1. Vitreus içi serbest silikon damlacıkları



Resim 2. Biyomikroskopik muayenede görülebilen ve optik aks üzerinde duran vitreus içi silikon damlacığı olan hasta. Şikayetlerinin geçmemesi üzerine hastaya PPV yapılmıştır

Tablo 1. İntravitreal enjeksiyon tedavisi sırasında vitreus içi silikon damlacığı görülen hastaların özellikleri

Hasta No	Hastalık	SD Öncesi Enjeksiyon	Toplam Enjeksiyon	İlk Enjeksiyon Öncesi EİGK	Son enjeksiyon sonrası EİGK	Takip süresi	Yaklaşım
1	Travma sonrası koroid rüptürüne bağlı KNV	4 bevacizumab	7 bevacizumab	0,5	0,7	11 ay	Takip
2	DMÖ	8 bevacizumab	9 bevacizumab	0,2	0,3	10 ay	PPV
3	SMD'ye bağlı KNV	7 bevacizumab	7 bevacizumab	0,05	0,6	9 ay	PPV
4	DMÖ	3 bevacizumab	3 bevacizumab	0,5	0,2	7 ay	Takip
5	DMÖ	3 bevacizumab	6 bevacizumab	0,1	0,2	9 ay	Takip
6	SMD'ye bbağlı KNV	4 bevacizumab	6 bevacizumab + 3 ranibizumab		0,5	0,9 6 ay	Takip

SD: silikon damlacığı, EİGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, PPV: pars plana vitrektomi, DMÖ: diabetik maküler ödem, SMD: senil maküla dejenerasyonu, KNV: koroid neovaskülarizasyonu

hareketinin minimal olduğu bir enjeksiyon prosedürünün intravitreal enjeksiyon açısından da uygun olduğu mantıksaldır.

Kliniğimizde intravitreal bevacizumab uygulaması, göz yüzeyinin uygun sterilizasyonu ve lokal anestezi sonrası bevacizumabın insülin enjektörüne (REF 8696569000043; Hayat Tıbbi Aletler ve Oluklu Mukavva San.ve Tic. A.Ş., İstanbul) takılı 22 G filtreli iğne (REF 8696569000746; Hayat Tıbbi Aletler ve Oluklu Mukavva San. ve Tic. A.Ş., İstanbul) ile 0.05ml çekilmesi, 26 G iğne (REF 8696569000079; Hayat Tıbbi Aletler ve Oluklu Mukavva San. ve Tic. A.Ş., İstanbul) ile vitreus içine enjekte edilmesi şeklindedir. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonları ise ambalajı içerisindeki enjektörüne (REF 300013; BD Plastikpak, Becton, Dickinson&Co, New Jersey, ABD) 18 G filtreli iğnesi (REF 305211; Becton, Dickinson&Co, New Jersey, ABD) ile tek dozluk cam flakonun içinden çekilmesi sonrasında 30 G enjeksiyon iğnesi (REF 304000; Becton, Dickinson&Co, New Jersey, ABD) ile yapılmaktadır. Çalışmamızda geçen tarihlerden önce yapılan intravitreal bevacizumab enjeksiyonlarda kullanılan enjektör ve iğne (REF 9161376V B. BraunMelsungen, Germany; REF 304000 Becton, Dickinson&Co, New Jersey, ABD) ile bu komplikasyona rastlanılmamış olması üzerine yukarıda sözü edilen çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da enjektör ekipmanı değişiminin bir komplikasyonu beraberinde getirdiği görülmüş, bu durumun fark edilmesi üzerine ekipman değişimi yapılmış ve bahsedilen komplikasyonun görülme oranı sifira inmiştir.

Kaynaklar

1. Keane PA, Sadda Sr. Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians. J Ophthalmol. 2012;2012:483034.
2. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. 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. Corporation DC. Corning 365, 35% Dimethicone NF Emulsion. Midland, Michigan; Medical Products Division; 2002.
4. Morphis G, Irigoyen C, Eleuteri A, Stappler T, Pearce I, Heimann H. Retrospective review of 50 eyes with long-term silicone oil tamponade for more than 12 months. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250:645-52.
5. Miller JR, Helprin JJ, Finlayson JS. Silicone lubricant flushed from disposable syringes: determination by atomic absorption spectrophotometry. J Pharm Sci 1969;58:455-6.
6. Sarı A, Gürel G, Özdek Ş, Akata F, Hasanreisoglu B. Komplike retina dekolmanında silikon yağı kullanımı: 525 olguda sonuçlar ve komplikasyonlar. Ret-Vit 2004;12:97-102.
7. Ünlü N, Kocaoğlan H, Acar M.A, Yılmaz G, Ercan U, Duman S. Silikon yağı komplikasyonları, Turk J Ophthalmol. 2000;30:364-8.
8. Suzuki M, Okada T, Takeuchi S, Ishii Y, Yamashita H, Hori S. Effect of silicone oil on ocular tissues. Jpn J Ophthalmol. 1991;35:282-91.
9. Çıtırık M, Batman C, Zilelioğlu O. Vitreoretinal Cerrahide Silikon yağı kullanımı. Ret-Vit. 2006;14:321-8.
10. Karaca A, Koçak N, Çelik L, et al. Silikon yağının İnternal Limitan Membran Üzerine Etkisinin Histopatolojik Değerlendirilmesi Ret-Vit 2005;13:323-5.
11. 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.
12. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal Silicone Oil Droplets after Intravitreal Drug Injections. Retina. 2008;28:996-1001.
13. Kocabora MS, Ozbilen KT, Serefoglu K. Intravitreal silicone oil droplets following pegaptanib injection. Acta Ophthalmol. 2010;88:44-5.
14. Freund KB, Laud K, Eandi CM, Spaide RE. Silicone oil droplets following intravitreal injection. Retina. 2006;26:701-3.
15. Bhende M, Jathar K. Article by Drs Bakri and Ekdawi reporting intravitreal silicone oil droplets after intravitreal injections. Retina. 2009;29:424-5.
16. Ness T, Feltgen N, Agostini H, Böhringer D, Lubrich B. Toxic vitreitis outbreak after intravitreal injection. Retina. 2010;30:332-8.
17. Travis WD, Balogh K, Abraham JL. Silicone granulomas: report of three cases and review of the literature. Hum Pathol. 1985;16:19-27.
18. Bernstein RK. Clouding and deactivation of clear (regular) human insulin: association with silicone oil from disposable syringes? Diabetes Care. 1987;10:786-7.