



Diabetik Maküla Ödemi Tedavisinde İntravitreal 4 mg ve 20 mg Triamsinolon Uygulamasının Etkinlik ve Yan Etkiler Açısından Karşılaştırılması

Intravitreal Injections of 4 mg and 20 mg Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Diabetic Macular Edema: Comparison of Efficacy and Side Effects

Erkan Ünsal, Kadir Eltutar, Zeynep Kayaarası Öztürker, Yeliz Acar, Hülya Güngel
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Diabetik maküla ödemi (DMÖ) olan gözlerin tedavisinde farklı dozlarda uygulanan intravitreal triamsinolon asetonidin (İVTA) görme keskinliği, santral maküla kalınlığı (SMK), göz içi basıncı (GİB) ve yan etkiler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Diabetik maküla ödemi nedeniyle İVTA uygulanan 56 göz retrospektif olarak değerlendirildi. Yirmi sekiz göze 4 mg İVTA (grup 1), 28 göze 20 mg İVTA (grup 2) uygulandı. Enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 6. aya kadar ayda bir kere ve 8. ayda, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), SMK ve GİB ölçüldü. Sonuçlar her iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama EİDGK enjeksiyon öncesine göre, grup 1 ve grup 2'de istatistiksel olarak artmış olarak saptandı ($p < 0,05$). EİDGK'daki artışın grup 1'de 4. aya kadar devam etmesine karşın, grup 2'de 6. aya kadar devam ettiği görüldü. Ortalama SMK, enjeksiyon öncesine göre grup 1'de 4. aya, grup 2'de 5. aya kadar istatistiksel olarak incelmış saptandı ($p < 0,05$). Ortalama GİB'inde iki grupta da bazal değere göre istatistiksel olarak artış görüldü ($p < 0,05$). GİB artışının 5. aya kadar devam ettiği, 6. ayda ise bazal değerlere döndüğü saptandı.

Sonuç: Yüksek doz İVTA ile, EİDGK'daki artışın ve SMK'daki azalmanın daha uzun sürdüğü görülmektedir. Bununla birlikte DMÖ tedavisi için İVTA dozlarının belirlenmesi açısından, daha büyük hasta gruplarından oluşan ve daha uzun takip sürelerinin yapıldığı prospektif çalışmalar yapılmasında yarar vardır. (Türk J Ophthalmol 2015; 45: 18-24)

Anahtar Kelimeler: Diabetik maküla ödemi, intravitreal triamsinolon asetonid, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral maküla kalınlığı, göz içi basıncı

Summary

Objectives: To compare the intravitreal injections of 4 mg/0.1mL and 20 mg/0.1 mL triamcinolone acetonide with respect to efficacy and side effects in the treatment of diabetic macular edema (DME).

Materials and Methods: A total of 56 pseudophakic eyes of 56 patients with the diagnosis of DME were evaluated retrospectively. Twenty-eight eyes were randomly injected with 4 mg of intravitreal triamcinolone (IVTA) (group 1), while 28 eyes were applied 20 mg IVTA (group 2). The patients were evaluated before the injection and were followed up monthly for 6 months and in the 8th month afterwards. Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), intraocular pressure (IOP), and complication rates were determined and compared between the two groups.

Results: When compared in terms of BCVA, there was a statistically significant increase in both groups ($p < 0.05$). This increase lasted for 4 months in group 1, whereas it lasted for 6 months in group 2. Mean CMT decreased till the 4th month in group 1, while it lasted till the 5th month in group 2, and these findings were statistically significantly different ($p < 0.05$). There was significant IOP spikes in both groups ($p < 0.05$). Increase in IOP was observed till the 5th month, but a return to baseline values was determined in the 6th month.

Conclusion: High-dose IVTA injections seem to have longer efficacy in terms of BCVA and CMT. However, studies which consist of larger groups of patients and longer follow-up period are needed for determining appropriate IVTA dosages in the treatment of DME. (Türk J Ophthalmol 2015; 45: 18-24)

Key Words: Diabetic macular edema, intravitreal triamcinolone acetonide, best-corrected visual acuity, central macular edema, intraocular pressure

Giriş

Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş grubunda görme kaybının en sık nedeni diabetik retinopati olup, bu kaybın %75'inden diyabetik maküla ödemi (DMÖ) sorumludur.¹ Diabetik hastalarda görme keskinliğindeki azalmanın en önemli nedeni olan makula ödemi, iç kan retina bariyerinin yıkılması sonucunda meydana gelir.

DMÖ tedavisinde kortikosteroidin etkisi çok yönlüdür. Hücre membranından araziidonik asit salınımını bloke eder, prostaglandin sentezini azaltır ve lökotrienlerin oluşumunu bloke eder. İnsan vasküler düz kas hücrelerinde kortikosteroidin vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunu baskıladığı, ratlarda VEGF ekspresyonunu ve vasküler permeabiliteyi azalttığı gösterilmiştir.^{2,3} Ayrıca VEGF, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve lökosit migrasyonu gibi iltihap öncüsü mediatörlerin salınımını engeller. Vasküler endotelial hücre aktivitesinden sorumlu interselüler adezyon moleküllü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon moleküllü 1 (VCAM-1), majör histokompatibilite kompleksi 1 ve 2 (MHC-1, MHC-2) gibi moleküllerin salınımını azaltır. Akut ve iltihabi süreci baskılar.⁴ İntravitreal triamsinolon asetonid İVTA'nın antiinflamatuvar etkisi direkt ve hızlıdır. Retina damarlarındaki endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları stabilize eder, sayılarını arttırarak güçlendirir ve ödemi azaltır. Bu özellikleri ile antiinflamatuvar, antiapoptotik, antiödematöz ve antianjiyogenik etkiye sahiptirler.^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19}

İVTA tedavisi ile DMÖ'de en iyi düzeltilmiş görme keskinliği EİDGK ve santral maküler kalınlıkta (SMK) önemli derecede düzelmelerin olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır.^{20,21,22,23,24,25} Literatürde göz içi enjeksiyonunda yaygın kullanım dozu 4 mg/0,1 ml'dir. Ancak daha yüksek dozlarda kullanımı da önerilmektedir. Çalışmamızda triamsinolonun (TA) yaklaşık olarak (~) 20 mg/0,1 ml ve 4 mg/0,1 ml dozlarındaki uygulamalarının göz içi basıncı, görme keskinliği, SMK ve yan etkiler açısından karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2012 ile Ekim 2013 tarihleri arasında, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği Retina Biriminde DMÖ nedeniyle takip edilen hastalardan randomize olarak seçilmiş, intravitreal 4 mg TA (grup 1) veya ~20 mg TA (grup 2) enjeksiyonu yapılan 56 hastanın 56 psödofoak gözü retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı.

Hastalarımıza tedavi öncesi tam bir oftalmoskopik muayene yapıldı. Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tespiti (EİDGK) (logMAR; logarithm of the minimum angle of resolution), biyomikroskopik muayene, Goldmann aplanasyon tonometri ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü yapıldı. Fenilefrin %2,5 ve tropikamid %1 ile pupilla dilate edilerek 90 D lens ile fundus muayenesi yapıldı. Fundus fotoğrafı, fundus floresean anjiyografi (FA) ve spectral domain optik kohrens tomografi (SD-OKT) çekildi. Enjeksiyondan önce ve sonra gonyoskopik muayene yapıldı.

SMK, SD-OKT ile ölçüldü. Ölçümler aynı cihazda ve aynı kişi (EÜ) tarafından, pupiller midriyazisi (>5 mm) sağlandıktan sonra, Optovue OKT (V 5.1, RTVue 100-2, Optovue, Fremont, CA, USA) cihazı ile yapıldı. OKT cihazının üretici firması tarafından belirtilen Ölçüm Güvenilirlik İndeksi'nin (ÖGİ) 60'ın üzerinde olduğu ölçümler güvenilir olarak kabul edildi. ÖGİ'si 60'ın altında olan hastalar çalışmaya alınmadı.

DMÖ tanısı; klinik olarak anlamlı maküla ödemi (KOAMÖ); 'Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study' (ETDRS) kriterine göre ve SMK 300 μ m ve daha kalın olan hastalar olarak kabul edildi.²⁶

DMÖ tanısı alan hastalardan konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen, panretinal fotokoagülasyon (PRF) ve maküla fotokoagülasyonu yapılmış olanlar çalışmaya dahil edildi. Katarakt cerrahisi dışında göz cerrahisi geçiren ve travma hikayesi olanlar, OKT'de epiretinal membran (ERM) veya vitreomaküler traksiyon (VMT) saptanan olgular, FA'da maküler iskemisi olanlar, fakik hastalar, glomom tanısı almış ya da göz içi basıncı (GİB) 21 mmHg'dan yüksek olanlar ve son 3 ay içinde topikal ve/veya sistemik steroid kullanmış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca takipler sırasında herhangi bir göz cerrahisi uygulanan ya da DMÖ için tedavi alan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Triamsinolonun 4 mg'lık dozu, 40 mg ilaç içeren ampul (Kenakort-A ampul 40 mg, Bristol-Myers Squibb) karıştırıldıktan sonra, 4 mg'ı insülin enjektörüne çekilerek hazırlandı (4 mg/0,1 ml). Triamsinolonun ~20 mg'lık dozu ise 40 mg ampulün 45 derecelik açıda önceden hazırlanmış bölmelerde en az 2 saat bekletilmesinden sonra, üstte kalan etkisiz kısmın atılarak ve geriye kalan bölümün yarısı enjektöre çekilerek hazırlandı (~20 mg/0,1 ml).

Hastalara enjeksiyon öncesi, uygulama ve komplikasyonları hakkında bilgi verilerek onay alındı. Uygulama pupilla dilatasyonu sonrası, ameliyathanede steril koşullarda, tek bir vitreoretinal cerrah tarafından yapıldı. Topikal proparakaine HCL %0,5 (Alcaine, Alcon) uygulamasını takiben göz kapakları, kirpikler ve göz çevresi %10 povidon iyodin ile temizlendi. Kapakların blefarost ile açılmasını takiben konjontivaya %5 povidin iyodin uygulandı. İntravitreal enjeksiyon üst temporal kadranda, limbustan 3,5 mm geriden girilen 30 G enjektör iğnesi ile yapıldı. Enjeksiyondan sonra hastalar hemen oturtuldu ve fundus muayenesi indirekt oftalmoskop ile yapıldı. Optik sinir perfüzyonu kontrol edildi. Hastaların bir saat süreyle yatmaması söylendi. Enjeksiyon sonrası bir hafta süre ile günde dört kez lomefloksasin HCL (Okacin, Novartis) reçete edildi. GİB kontrolü yapıldı.

Hastalar TA enjeksiyonunu takiben birinci gün, birinci hafta, birinci ayda ve daha sonra 6 ay süreyle ayda bir kontrole çağrıldı. Her kontrolde indirekt oftalmoskop ile TA'nın görülebilirliği not edildi. EİDGK, OKT ile ölçülen maküla kalınlığı, GİB ve herhangi bir komplikasyon olup olmadığı kayıt edildi.

GİB aplanasyon tonometresiyle ölçüldü, 22 mmHg ve üzerinde ise yüksek olarak kabul edildi. GİB 25 mmHg ve üzerindeki hastalarda timolol, dorzolamid, brinzolamide, veya dorzolamid-timolol kombinasyonu ilk seçenekti. Gerektiğinde brimonidin ilave edildi.

Her iki grup GİB, EİDGK ve SMK açısından preoperatif, postoperatif 1. hafta, 1. ay, 6. aya kadar ayda bir ve 8. ayda değerlendirilerek karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme, 'SPSS 15.00 for Windows' (SPSS Inc., Chicago, İllinois, USA) yazılımı kullanılarak, eşleştirilmiş t-testi uygulanarak yapıldı. P değeri <0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

En az 6 ay düzenli kontrolleri yapılan 56 hastanın 56 gözü, 4 mg İVTA uygulanan (28 hasta-grup 1) ve ~ 20 mg İVTA uygulanan (28 hasta-grup 2) hastalar olmak üzere çalışmaya alındı. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,054$). Hastalarımızın tamamında proliferative diabetic retinopati mevcut olup, tamamına FK (PRF ve maküla fotokoagülasyonu) yapılmıştı. İVTA öncesi grup 1 hastalarına; ortalama 4,1, grup 2 hastalarına ortalama 5,3 anti VEGF (bevacizumab ve/veya ranibizumab), enjeksiyonu yapılmıştı.

Hastaların tedavi öncesi demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplarda İVTA öncesi ve sonrasında da farklı takip zamanlarındaki ortalama EİDGK (Tablo 2), ortalama SMK (Tablo 3) ve ortalama GİB (Tablo 4) kaydedildi.

Tablo 1. Hastaların enjeksiyon öncesi demografik özellikleri		
	Grup 1 (n)	Grup 2 (n)
Toplam göz sayısı	28	28
Cinsiyet (E/K)	11/17	15/13
Yaş (+SD), Aralık	68,3±6,92 (45-78)	66,9±5,94 (47-76)
Göz (Sağ/Sol)	12/16	13/15
Ortalama belirlenen diabet süresi (yıl)	16,7	13,2
Ortalama takip süresi (Ay)	11,3 (8-15)	12,7 (7-16)
Enjeksiyon öncesi ortalama HbA1C seviyesi	8,5±1,1	8,2±1,5
E: Erkek, K: Kadın, SD: standart deviasyon		

En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği Etkileri

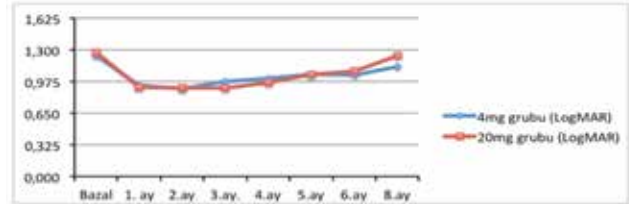
Grup 1'de; 1. ayda bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0,008$). En yüksek ortalama EİDGK'ye 2. ayda ulaşıldı, 4. aya kadar istatistiksel olarak anlamlı artış devam etti ($p<0,05$) ancak 4. aydan sonra bazal değere göre istatistiksel olarak anlamsız olarak saptandı (Tablo 4). Grup 2'de; 1. ayda bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0,000$), en yüksek ortalama görme keskinliğine 3. ayda ulaşıldı, 6. aya kadar istatistiksel olarak anlamlı artış devam etti ($p<0,05$). Ancak 8. ayda bazal değere göre istatistiksel olarak anlamsız olarak saptandı (Tablo 5), (Şekil 1).

Santral Maküler Kalınlık Etkileri

Grup 1'de; 1. ayda bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,000$), en düşük ortalama SMK değerine 2. ayda ulaşıldı. 4. aya kadar istatistiksel olarak anlamlı azalma devam etti ($p<0,05$) ancak 4. aydan sonra bazal değere göre istatistiksel olarak anlamsız olarak saptandı (Tablo 4). Grup 2'de; 1. ayda bazal değere göre, istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,000$). En düşük ortalama SMK değerine 3. ayda ulaşıldı, 5. aya kadar istatistiksel olarak anlamlı azalma devam etti ($p<0,05$) ancak 6. aydan sonra bazal değere göre istatistiksel olarak anlamsız olarak saptandı (Tablo 5), (Şekil 2).

Göz İçi Basıncı Etkileri

Her iki grupta da GİB artışı bazal değere göre, ilk 5 ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$) ancak 5. aydan sonra istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p>0,05$). Grup 1'de 21 mmHg'den yüksek GİB yüksekliği 12 hastada (%42,8) görüldü. Altı hasta medikal



Şekil 1. 4 mg ve ~20 mg grubunda, farklı takip zamanlarında ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (LogMAR)

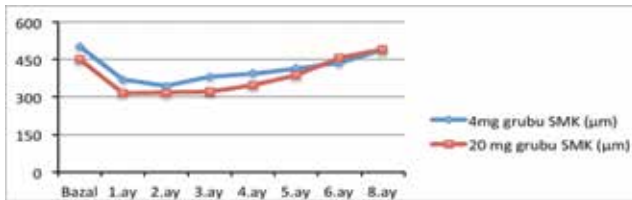
Tablo 2. Farklı takip zamanlarında ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK)			
	Grup 1, n=28	Grup 2, n=28	p*
İVTA öncesi, EİDGK (logMAR) ortalama ± SD	1,241±0,212	1,275±0,49	0,703
İVTA sonrası 1. Hafta, EİDGK (logMAR) ortalama ± SD	1,185±0,347	0,957±0,42	0,395
İVTA sonrası 1. Ay, EİDGK (logMAR) ortalama ± SD	0,935±0,354	0,914±0,49	0,895
İVTA sonrası 2. Ay, EİDGK (logMAR) ortalama ± SD	0,904±0,352	0,911±0,28	0,757
İVTA sonrası 3. Ay, EİDGK (logMAR) ortalama ± SD	0,974±0,212	0,907±0,35	0,281
İVTA sonrası 4. Ay, EİDGK (logMAR) ortalama ± SD	1,007±0,212	0,964±0,28	0,351
İVTA sonrası 5. Ay, EİDGK (logMAR) ortalama ± SD	1,046±0,213	1,050±0,21	0,565
İVTA sonrası 6. Ay, EİDGK (logMAR) ortalama ± SD	1,040±0,212	1,084±0,61	0,807
İVTA sonrası 8. Ay, EİDGK (logMAR) ortalama ± SD	1,127±0,109	1,143±0,54	0,576
İVTA: intravitreal triamsinolon asetonid, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, LogMAR: logarithm of the minimum angle of resolution, SD: standart deviasyon, p*: eşleştirilmiş t-testi			

Tablo 3. Farklı takip zamanlarında ortalama santral maküler kalınlık (µm)			
	Grup 1, n=28	Grup 2, n=28	p*
İVTA öncesi, SMK (µm) ortalama ± SD	503,3±119	450,2±98	0,138
İVTA sonrası 1. Hafta, SMK (µm) ortalama ± SD	353,7±139	322,0±158	0,258
İVTA sonrası 1. Ay, SMK (µm) ortalama ± SD	370,9±202	316,1±152	0,080
İVTA sonrası 2. Ay, SMK (µm) ortalama ± SD	345,5±191	317,2±102	0,335
İVTA sonrası 3. Ay, SMK (µm) ortalama ± SD	382,3±253	320,8±150	0,081
İVTA sonrası 4. Ay, SMK (µm) ortalama ± SD	395,0±268	347,9±109	0,885
İVTA sonrası 5. Ay, SMK (µm) ortalama ± SD	415,8±261	387,8±129	0,631
İVTA sonrası 6. Ay, SMK (µm) ortalama ± SD	437,4±213	455,4±147	0,541
İVTA sonrası 8. Ay, SMK (µm) ortalama ± SD	489,7±261	490,4±279	0,678

İVTA: intravitreal triamsinolon asetonid, SMK: santral maküler kalınlık, p*: eşleştirilmiş t-testi

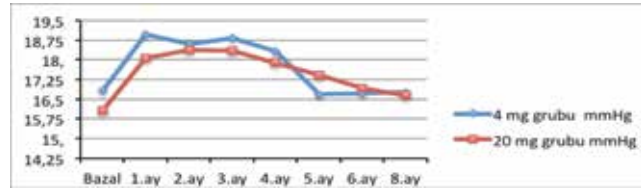
Tablo 4. Farklı takip zamanlarında ortalama göz içi basıncı (mmHg)			
	Grup 1, n=28	Grup 2, n=28	p*
İVTA öncesi, GİB (mmHg) ortalama ± SD	16,82±2,95	16,07±1,80	0,253
İVTA sonrası 1. Hafta, GİB (mmHg) ortalama ± SD	19,07±3,31	17,71±3,57	0,744
İVTA sonrası 1. Ay, GİB (mmHg) ortalama ± SD	18,96±4,22	18,07±2,91	0,236
İVTA sonrası 2. Ay, GİB (mmHg) ortalama ± SD	18,60±4,23	18,39±2,69	0,549
İVTA sonrası 3. Ay, GİB (mmHg) ortalama ± SD	18,82±6,62	18,35±3,15	0,802
İVTA sonrası 4. Ay, GİB (mmHg) ortalama ± SD	18,32±3,50	17,89±2,49	0,491
İVTA sonrası 5. Ay, GİB (mmHg) ortalama ± SD	16,67±2,59	17,42±2,00	0,250
İVTA sonrası 6. Ay, GİB (mmHg) ortalama ± SD	16,71±1,79	16,92±2,25	0,154
İVTA sonrası 8. Ay, GİB (mmHg) ortalama ± SD	16,76±2,25	16,65±2,65	0,274

İVTA: intravitreal triamsinolon asetonid, GİB: göz içi basıncı, p*: eşleştirilmiş t-testi



Şekil 2. 4 mg ve ~20 mg grubunda, farklı takip zamanlarında ortalama santral maküler kalınlık (SMK-µm)

tedavi uygulamadan takip edilirken, 3 hastada GİB kontrolü timolol maleat, 2 hastada timolol+dorzolamid kombinasyonu ve 1 hastada ise timolol+dorzolamid kombinasyonu ve brimonidine ile sağlandı. Grup 2'de GİB yüksekliği 12 hastada (%42,8) görüldü. Hastaların 7'sine medikal tedavi gerekmez iken 4'ünde timolol ile, 1'inde timolol +dorzolamid kombinasyonu ile GİB kontrol altına alındı. GİB yüksekliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Hiçbir hastaya GİB yüksekliği için cerrahi gerekmedi. Bir hastada 6. ayın sonunda antiglokomatöz ilaç devam etmekteydi (Tablo 5), (Şekil 3). Farklı takip zamanlarındaki GİB artışları Tablo 6'da gösterildi.



Şekil 3. 4 mg ve ~20 mg grubunda, farklı takip zamanlarında ortalama göz içi basıncı (GİB-mmHg)

Grup 2'de; bir hastada 1 mm seviye veren psödohipopiyon gelişti ve tedavisiz spontan olarak düzeldi. Grup 2'de; 2 hastada tındal 4+ görüldü ve tedavisiz spontan geriledi. Takip esnasında açığı kapanması glokomu veya neovasküler glokom gelişmedi.

Tartışma

Çalışmamızda ortalama EİDGK artışının, ortalama bazal değere göre grup 1'de (4 mg TA) 4. aya kadar devam ettiği, grup 2'de (~20 mg TA) ise 6. aya kadar devam ettiği görüldü. Ortalama SMK bazal değere göre grup 1'de 4. aya kadar, grup 2'de ise 5. aya kadar incelmış olarak saptandı. Her iki grupta

da bazal değere göre ortalama GİB artışının 5. aya kadar devam ettiği, 6. ayda ise bazal değerlere döndüğü saptandı.

Spandau ve ark.'nın¹⁷ diffüz diabetik makula ödemli hastalarda 2, 5 ve 13 mg İVTA dozlarının etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, İVTA dozu arttıkça daha uzun süren ve daha belirgin EİDGK artışı olduğu saptanmış. Bizim çalışmamızda

da ortalama EİDGK artışı 4 mg grubunda 4. aya kadar devam etmesine karşın, ~20 mg grubunda 6. aya kadar devam etmiştir.

Hauser ve ark.'nın²⁷ çalışmasında ise DMÖ tedavisinde 1, 2 ve 4 mg İVTA uygulanan gözlerde, 4 mg İVTA dozunun diğer dozlara göre etkisinin daha az olduğu sonucu çıkmıştır.

Lam ve ark.'nın²⁸ DMÖ tedavisinde 4, 6 ve 8 mg İVTA yaparak EİDGK, SMK ve GİB'yi değerlendirdikleri çalışmada daha yüksek İVTA dozları ile EİDGK'da daha uzun süre devam eden artış ve SMK'da ise daha uzun süren azalma olduğunu belirtmişler. Bu çalışmada SMK'daki azalma, EİDGK'daki artıştan önce saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise EİDGK'daki artış ve SMK'daki azalma aynı zamanda (1. ayda) saptanmıştır.

Lam ve ark.'nın²⁸ aynı çalışmasında; 8 mg grubunda GİB yüksek olan gözlerin oranı diğer 2 gruba göre yüksek saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Ancak 6. ayda anti-glakomatöz ilaç kullanan hasta sayısı 8 mg grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Sekiz mg grubunda hastaların %55'inde 21 mmHg'dan daha yüksek GİB saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hem 4 mg, hem de ~20 mg grubunda 21 mmHg'dan yüksek GİB'si olan hastaların oranı %42 idi. Altıncı ayda, 4 mg grubunda bir hasta anti-glakomatöz ilaç kullanmakta iken, ~20 mg grubunda anti-glakomatöz ilaç kullanımını yoktu.

Eser ve ark.²⁹ DMÖ tedavisinde 4 mg ve ~20 mg İVTA dozlarının etkinliği ve yan etkilerini karşılaştırdıkları, SMK'yı değerlendirmedikleri çalışmalarında, hastaları 3 ay takip etmişler, iki grupta da görme keskinliklerinde ve GİB'de bazal değerlere göre anlamlı artış saptamışlar, gruplar arasında ise anlamlı bir fark saptanmamış. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda takip süresi en az 6 aydı. Aynı zamanda SMK değerlendirmesi de yapıldı.

Yazarlar İVTA sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonun steroide ikincil oküler hipertansiyon veya steroide bağlı açık açılı glokom olduğunu bildirmişlerdir.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14} Literatürde İVTA sonrası GİB'in değişmemesinden, olguların %60'dan fazlasında artışa neden olmasına kadar değiştiğini bildiren çalışmalar vardır.^{21,22,28,29,30,31,32,33}

Literatürde benzer çalışmalarda intravitreal uygulanan hastaların %1-17'sine trabekülektomi gerektiği bildirilmiştir.^{14,31,34} Bizim çalışmamızda ise trabekülektomi gereken hasta olmadı. İVTA sonrası GİB artışı için risk faktörleri olarak glokom veya daha önce glokom tedavisi öyküsü, ilk GİB'in 15 mmHg üzerinde olması, genç yaş grubu, daha önceki

Tablo 5. İntravitreal triamsinolon asetonid öncesi ve diğer kontrol zamanlarında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral makülar kalınlık, göz içi basıncı karşılaştırması

	Grup 1, n=28, p*	Grup 2, n=28, p*
İVTA öncesi-1. Hafta EİDGK	0,000	0,041
İVTA öncesi-1. Ay EİDGK	0,008	0,000
İVTA öncesi-2. Ay EİDGK	0,006	0,000
İVTA öncesi-3. Ay EİDGK	0,003	0,000
İVTA öncesi-4. Ay EİDGK	0,039	0,000
İVTA öncesi-5. Ay EİDGK	0,056	0,002
İVTA öncesi-6. Ay EİDGK	0,075	0,024
İVTA öncesi-8.ay EİDGK	0,375	0,243
İVTA öncesi-1. Hafta SMK	0,000	0,000
İVTA öncesi-1. Ay SMK	0,000	0,000
İVTA öncesi-2. Ay SMK	0,000	0,000
İVTA öncesi-3. Ay SMK	0,000	0,000
İVTA öncesi-4. Ay SMK	0,000	0,002
İVTA öncesi-5. Ay SMK	0,064	0,045
İVTA öncesi-6. Ay SMK	0,110	0,126
İVTA öncesi-8. Ay SMK	0,365	0,589
İVTA öncesi-1. Hafta GİB	0,000	0,092
İVTA öncesi-1. Ay GİB	0,028	0,000
İVTA öncesi-2. Ay GİB	0,007	0,001
İVTA öncesi-3. Ay GİB	0,012	0,004
İVTA öncesi-4. Ay GİB	0,008	0,007
İVTA öncesi-5. Ay GİB	0,021	0,011
İVTA öncesi-6. Ay GİB	0,438	0,181
İVTA öncesi-8. Ay GİB	0,650	0,452

İVTA: intravitreal triamsinolon asetonid, EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, SMK: santral makülar kalınlık, GİB: göz içi basıncı, p*: eşleştirilmiş t-testi

Tablo 6. Farklı takip zamanlarında göz içi basıncı (mmHg±) artış büyüklükleri

		Postop 1. Ay	Postop 2. Ay	Postop 3. Ay	Post op 4. Ay	Postop 5. Ay	Postop 6. Ay	Post op 8. Ay
4 mg İVTA	>5 mmHg	2 (%7,1)	2 (%1,1)	1 (%3,5)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3,5)
	>10 mmHg	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3,5)	0 (%0)	1 (%3,5)	1 (%3,5)	0 (%0)
	>20 mmHg	1 (%3,5)	1 (%3,5)	1 (%3,5)	1 (%3,5)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
~20 mg İVTA	>5 mmHg	2 (%7,1)	4 (%14,2)	2 (%7,1)	2 (%7,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	>10 mmHg	1 (%3,5)	1 (%3,5)	2 (%7,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	>20 mmHg	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

İVTA: intravitreal triamsinolon asetonid

İVTA sonrası GİB artışı olması şeklinde bildirilmiştir.^{6,35} Hastalarımıza trabekülektomi gerekmemesinin nedeni olarak, hastalarımızın rölatif olarak daha yaşlı olması, diğer bir faktör olarak da çalışma grubumuzun küçük olmasına bağlanabilir.

Jonas ve ark.⁷ 305 gözü kapsayan çalışmalarında, ~20 mg İVTA enjeksiyonu sonrası gözlerin %41,2'sinde 21 mmHg üstü, %11,4'ünde 30 mmHg üstü, %5,5'inde 35 mmHg üstü, %1,8'inde ise 40 mmHg üstü GİB saptanmıştır. İVTA'ya bağlı GİB artışının tedavisi tüm hastalarda antiglokomatöz tedavi ile yapılmış, yalnızca 3 hastada (%1) filtrasyon cerrahisi gerekmiştir. GİB artışı birinci haftada başlamış ve enjeksiyondan yaklaşık 8 ay sonra eski değerlerine düşmüştür. İVTA'ya bağlı oküler hipertansiyon genç yaş ilişkili bulunmuş, cinsiyet, refraktif hata, diabetes varlığı ve tedavi nedeni ile ilişki saptanmamıştır.

Roth ve ark.⁶ 929 gözü kapsayan retrospektif çalışmasında, 4 mg İVTA yapılan gözlerde, 2 yıllık süre içinde GİB 21 mmHg'nin üzerine çıkan göz oranı %45,6 olarak, 25 mmHg üzerine çıkan göz oranı ise %28,9 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda hiçbir hastada efektif endoftalmi görülmemekle birlikte 3 hastada psödoendoftalmi saptandı.

İntraoküler veya perioküler steroid uygulamasının en sık karşılaşılan ikinci komplikasyonu katarakt oluşumudur. Çalışmamızda tüm hastalar psödo fak olduğu için katarakt ile ilişkili komplikasyonlar değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda hasta grubu rölatif olarak küçük ve takip süreleri kısaydı. Klinik pratikte, İVTA yapılan hastaların önemli bir kısmı PRP ve/veya maküler fotokoagülasyon yapılmayan hastalardan oluşmaktadır ancak bizim çalışmamızda PRP ve fokal fotokoagülasyon yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İVTA'nın EİDGK, SMK ve GİB üzerine etkisinin fotokoagülasyon yapılmamış olgularda daha farklı olması beklenebilir. Çalışmamızda gözlere son 3 ay içinde herhangi bir göz içi enjeksiyon yapılmamış olmasına karşın, daha öncesinde değişik sayıda göz içi enjeksiyonları yapılmıştı. Daha önce uygulanan göz içi enjeksiyonlarının, bizim uyguladığımız İVTA'ya etkisi olabilir. Bu durum göz önüne alınmamıştır. EİDGK ve SMK'ya kan glukoz seviyesinin etkisi olduğu bilinmektedir. Kan glukoz seviyesinin değerlendirilmemesi çalışmamızın bir başka eksikliğidir.

Özetle, çalışmamızla yüksek doz İVTA ile EİDGK'daki artışın ve SMK'daki azalmanın daha uzun sürdüğü görülmektedir. İVTA enjeksiyonu ile GİB artışı olmakta ancak İVTA dozuna bağımlı görülmemektedir. Bununla birlikte DMÖ tedavisinde İVTA dozlarının belirlenmesi için daha büyük hasta gruplarından oluşan, daha uzun takip sürelerinin yapıldığı, prospektif çalışmalar yapılmasında fayda vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Williams GA. Diabetic Macular Edema . In: Medical Retina ESASO Course Series. Eds: Bandello F, Querques G. Basel, Karger 2012; Vol 1, pp:99-104.
- Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol. 1998;341:309-315.
- Heiss JD, Papavassiliou E, Merrill MJ, Nieman L, Knightly JJ, Walbridge S, Edwards NA, Oldfield EH. Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. J Clin Invest. 1996;98:1400-1408.
- McGhee CN. Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. Br J Ophthalmol. 1992;76:681-684.
- Parke DW, Sisk RA, Houston SK, Murray TG. Ocular hypertension after intravitreal triamcinolone with vitrectomy and phacoemulsification. Clin Ophthalmol. 2012;6:925-931.
- Roth DB, Verma V, Realini T, Prenner JL, Feuer WJ, Fechtner RD. Long-term incidence and timing of intraocular hypertension after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Ophthalmology. 2009;116:455-460.
- Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kamppeiter BA. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Ophthalmology. 2005;112:593-598.
- Kocabora MS, Yilmazli C, Taskapili M, Gulkilik G, Durmaz S. Development of ocular hypertension and persistent glaucoma after intravitreal injection of triamcinolone. Clinical Ophthalmology. 2008;2:167-171.
- Tammewar AM, Cheng L, Kayikcioglu OR, Falkenstein IA, Kozak I, Goldbaum MH, Freeman WR. Comparison of 4 mg versus 20 mg intravitreal triamcinolone acetonide injections. Br J Ophthalmol. 2008;92:810-813.
- Bakri SJ, Beer PM. The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2003;34:386-390.
- Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, Luo W, Penfold P, Chua W, Mitchell P, Zhu M, Hunyor AB. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol. 2004;122:336-340.
- Kaushik S, Gupta V, Gupta A, Dogra MR, Singh R. Intractable glaucoma following intravitreal triamcinolone in central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol. 2004;137:758-760.
- Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. Ophthalmology. 2004;111:218-224.
- Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol. 2003;136:419-425.
- Rhee DJ, Peck RE, Belmont J, Martidis A, Liu M, Chang J, Fontanarosa J, Moster MR. Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. Br J Ophthalmol. 2006;90:999-1003.
- Smith LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. Am J Ophthalmol. 2004;138:740-743.
- Spandau UH, Dorse M, Schmitz-Valckenberg P, Papoulis C, Jonas JB. Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol. 2005;89:999-1003.
- Jones JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: A change in paradigm. Ophthalmic Res. 2006;38:218-245.
- Edelman J, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-aqueous barrier breakdown. Exp Eye Research. 2005;80:249-258.
- Zhang Y, Ma J, Meng N, Li H, Qu Y. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. Curr Eye Res. 2013;38:578-587.
- Kwon SI, Baek SU, Park IW. Comparison of natural course, intravitreal triamcinolone and macular laser photocoagulation for treatment of mild diabetic macular edema. Int J Med Sci. 2013;10:243-249.
- Qi HP, Bi S, Wei SQ, Cui H, Zhao JB. Intravitreal versus subtenon triamcinolone acetonide injection for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. Curr Eye Res. 2012;37:1136-1147.
- Kameda T, Nishijima K, Unoki N, Sakamoto A, Hayashi H, Oh H, Kita M, Yoshimura N. Geographic pattern of central retinal sensitivity after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249:3-9.
- Sonmez K, Tezel TH, Kaplan HJ. The role of macular hydration in the evaluation of the effect of intravitreal triamcinolone on visual acuity in eyes with diabetic macular edema. Int Ophthalmol. 2013;33:15-25.

25. Song JH, Lee JJ, Lee SJ. Comparison of the short-term effects of intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab injection for diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25:156-160.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular oedema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796-1806.
27. Hauser D, Bukelman A, Pokroy R, Katz H, Len A, Thein R, Parness-Yossifon R, Pollack A. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema: comparison of 1, 2, and 4 mg. *Retina.* 2008;28:825-830.
28. Lam DSC, Chan CK, Mohamed S, Lai TY, Li KK, Li PS, Tsang CW, Chan WM, Shanmugam MP. A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:199-203.
29. Eser E, Kayıkçıoğlu Ö. Diabetik macula ödeminde 20 mg ve 4 mg intravitreal triamcinolon enjeksiyonunun etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması. *Retina-Vitreus.* 2007;15:253-257.
30. Azad R, Sain S, Sharma YR, Mahajan D. Comparison of intravitreal bevacizumab, intravitreal triamcinolone acetonide, and macular grid augmentation in refractory diffuse diabetic macular edema: A prospective, randomized study. *Oman J Ophthalmol.* 2012;5:166-170.
31. Özkiriş A, Erkilic K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:63-68.
32. Atmaca LS, Yalçındağ FN. İntavitreal triamcinolone acetonide in the management of cystoid macular edema in Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:451-456.
33. Tuncer S, Yılmaz S. Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behçet disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23:395-401.
34. Jonas JB, Akkoyun I, Kreissig I, Kampeter BA. Diffuse diabetic-macular edema treated by intravitreal triamcinolone acetonide: a comparative non-randomized study. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:321-326.
35. Corne GM, Cuilla TA. Pharmacotherapy for diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:508-518.