

Diyabetik Maküler Ödemi Olan Hastalarda İntravitreal Triamsinolon Asetonid ve Bevacizumabın Retinal Damar Çapı Üzerine Kısa Dönem Etkilerinin Karşılaştırılması

A Comparison of Short-term Effects of Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Bevacizumab on Retinal Vascular Caliber in Patients with Diabetic Macular Edema

Fatih ULAŞ¹, Ümit DOĞAN¹, Fatih ÇELİK², Saygın ŞAHİN³, Serdal ÇELEBİ⁴

ÖZ

Amaç: Diyabetik maküla ödemi nedeniyle intravitreal triamsinolon asetonid ve bevacizumab uygulanan hastalarda retina damar çapı değişikliklerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 41-78 arası değişen 42 diyabetik maküla ödemi olan hastanın intravitreal enjeksiyondan önce, enjeksiyondan bir hafta ve dört hafta sonra retina damar çapı ölçümleri gerçekleştirildi. Hastaların 21'ine (%50.0) 2 mg/0.05 ml intravitreal triamsinolon asetonid ve 21'ine (%50.0) 1.25mg/0.05 ml intravitreal bevacizumab uygulandı. Retinal damar çapı ölçümleri, Spectralis optik koherens tomografi cihazındaki retina sinir lifi ölçüm modu görüntüsü kullanılarak cihazda yüklü olan yarı otomatik program yardımı ile manuel olarak yapıldı. Retina damar çapı değişiklikleri arasındaki farkın istatistiksel analizi ilişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi.

Bulgular: Sağlıklı kontrol grubu ile triamsinolon ve bevacizumab gruplarının enjeksiyon öncesi ortalama retinal arteriyol çapları sırasıyla 88.55±11.29, 87.19±10.00 ve 91.67±16.69 µm idi. Sağlıklı kontrol grubu ile triamsinolon ve bevacizumab gruplarının enjeksiyon öncesi ortalama retinal venül çapları sırasıyla 127.00±16.91, 130.38±24.01 ve 132.52±18.74 µm idi. Triamsinolon grubunda çalışma süresince istatistiksel olarak anlamlı düzeyde retina arteriyol ve venüllerinde daralma gözlemlendi (p değerleri sırasıyla 0.047 ve <0.001). Çalışma süresince bevacizumab grubunda, retina venüllerinde istatistiksel olarak anlamlı daralma olurken (p<0.001), retina arteriyollerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p=0.209).

Sonuç: Kısa dönem değerlendirmelerinde, retina damar çaplarında intravitreal olarak uygulanan triamsinolon asetonid, bevacizumabdan daha belirgin değişikliklere neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, diyabetik maküler ödem, maküla hacmi, retinal damar çapı, triamsinolon asetonid.

ABSTRACT

Purpose: To compare the retinal vascular caliber changes in diabetic macular edema patients receiving intravitreal triamcinolone acetonide and bevacizumab.

Materials and Methods: Retinal vascular caliber of 42 patients with diabetic macular edema aged between 41-78 were measured before, 1 week and 4 weeks after the intravitreal injection. 21 (50.0%) patients received 2 mg/0.05 ml intravitreal triamcinolone acetonide and 21 (50.0%) patients received 1.25 mg/0.05 ml intravitreal bevacizumab. Retinal vascular caliber assessment was performed manually on retinal nerve fiber layer imaging mode scan by using semi-automated program of Spectralis optical coherence tomography. Statistical analyses of differences between retinal vascular caliber were determined using repeated measures of analysis of variance and Bonferroni adjustment.

Results: Mean retinal arteriolar diameter of healthy control group, triamcinolone group, and bevacizumab group before the injection was 88.55±11.29, 87.19±10.00 and 91.67±16.69 µm, respectively. Mean retinal venular diameter of healthy control group, triamcinolone group, and bevacizumab group before the injection was 127.00±16.91, 130.38±24.01 and 132.52±18.74 µm, respectively. In triamcinolone group, there was statistically significant decline in retinal arteriolar and venular diameter during the study period (p values were 0.047 and <0.001, respectively). In bevacizumab group, retinal venular diameter was significantly decreased (p<0.001) but there was no significant change in retinal arteriolar diameter during the study period (p=0.209).

Conclusions: In short-term, intravitreal triamcinolone acetonide led to more significant changes than intravitreal bevacizumab in retinal vascular caliber.

Key Words: Bevacizumab, diabetic macular edema, macular volume, retinal vascular caliber, triamcinolone acetonide.

- 1- M.D. Asistant Professor, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY
ULAS F., fatihu44@yahoo.com
DOĞAN U., u_dogan@hotmail.com
- 2- M.D., Nizip State Hospital, Eye Clinic, Nizip-Gaziantep/TURKEY
CELİK F., fatihcelik2344@gmail.com
- 3- M.D. Asistant, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY
SAHİN S., drsaygin@gmail.com
- 4- M.D. Professor, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY
CELEBİ S., scelebi_63@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 10.05.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 22.07.2013
Ret-Vit 2013;21:259-264

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Asistant Professor,
Fatih ULAS
Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmology, Bolu/TURKEY

Phone: +90 535 229 76 77
E-Mail: fatihu44@yahoo.com

GİRİŞ

Diyabetik maküla ödemi, diyabetik hastalarda orta derecede görme keskinliği kaybının en sık sebebidir.¹ Diyabetik maküla ödemi makülada kısıtlı bir alanda olabileceği (fokal ödem) gibi, makülada geniş bir alanı veya makülanın tümünü (diffüz ödem) etkileyebilir. Diyabetik maküla ödeminin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, hiperglisemi ve hipoksinin indüklediği enflamatuvar faktörlerin ve VEGF salınımının rolü olduğu bilinmektedir.^{2,3} Diffüz diyabetik maküla ödeminin makülaya uygulanacak fotokoagülasyona cevap vermeyebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur.^{4,5} Diyabetik maküla ödeminin farmakolojik tedavisinde sıkı bağlantı proteinlerini artıran, anti-ödematöz etkisi olan, enflamasyonu ve vasküler sızıntıyı azaltan bevacizumab ve ranibizumab gibi anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve dekzametazon, triamsinolon asetonid gibi steroidler kullanılmaktadır.⁶

Retina damarlarının incelenmesi mikrovasküler hastalıkların araştırılmasında invazif olmayan değerli bir seçenektir.⁷ Retina venüllerindeki düzensiz dilatasyonlar diyabetik retinopati şiddetini gösteren önemli klinik bulgulardan olup görmeyi tehdit eden proliferatif evreye geçişin işareti olarak kabul edilir.⁸ Oftalmologlar belirgin venöz boncuklanmayı tespit edebilmekle beraber, hafif ve generalize dilatasyonlar gözden kaçabilmektedir.⁹ Retina damarlarının çapı retinanın oksijenizasyonundan etkilenmektedir ve retina venüllerinin dilatasyonunun retina hipoksisini gösterebileceği öne sürülmüştür.¹⁰ Retina venüllerindeki dilatasyonun diğer muhtemel nedeninin diyabetik retinopati patogenezinde rol oynayan enflamasyon olabileceği rapor edilmiştir.¹¹

Steroidlerin kan-retina bariyer geçirgenliğini azalttığı ve retina damar çapında belirgin incelmeye neden olduğu bildirilmiş olup bu etkinin VEGF blokajı üzerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.^{12,13} VEGF damar geçirgenliğini artırır ve nitrik oksitin rol aldığı mekanizma ile damar dilatasyonuna neden olur.¹² Bevacizumab rekombinant hümanize monoklonal antikoru olup serbest hücre dışı VEGF'ye bağlanarak VEGF blokajı yapar.¹⁴

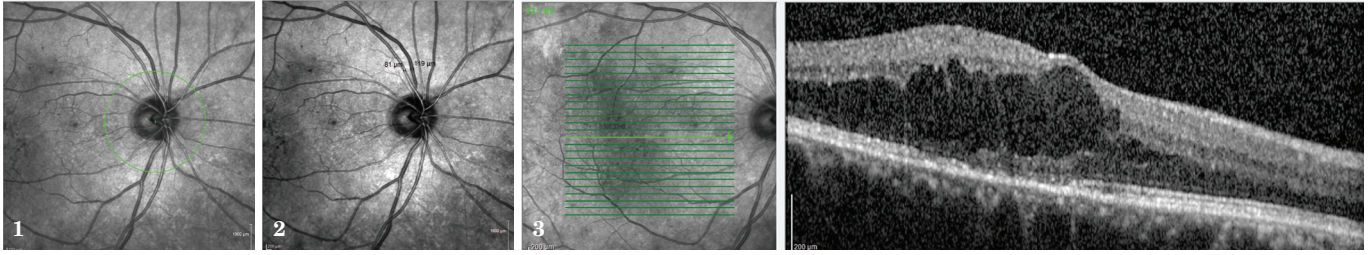
İntravitreal 4 mg triamsinolon asetonid enjeksiyonunun dirençli diyabetik maküler ödemde belirgin azalma sağladığı bildirilmiştir.¹⁵ İntravitreal bevacizumab enjeksiyonunun da diyabetik maküler ödemde belirgin azalma sağladığı son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur.^{16,17} İntravitreal olarak uygulanan triamsinolon asetonid ve bevacizumabın retina damarlarında vazokonstriksiyona neden olduğu bildirilmiştir.^{13,18} Ancak literatürde, bu iki ajanın neden olduğu retina damar çapı değişikliğini karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Arteriyol ve venül çaplarının değerlendirilmesinde, arteriyol ve venül çaplarının ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiş olup arteriyolün venüle oranının kullanılmasının kısıtlı bilgi sağladığı rapor edilmiştir.¹⁹ Bu nedenle çalışmamızda arteriyol ve venül çapları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada optik koherens tomografi (OKT) ve fundus floresein anjiyografi ile diffüz diyabetik maküler ödem tanısı konulan ve intravitreal ilaç enjeksiyonu yapılan hastalarda, intravitreal olarak uygulanan triamsinolon ve bevacizumabın retina arteriyol ve venül çapları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde Ocak 2012-Şubat 2013 tarihleri arasında klinik muayene ve görüntüleme teknikleri ile diffüz diyabetik maküla ödemi tanısı konularak intravitreal enjeksiyon yapılan ve çalışma kriterlerine uygun 42 hasta dahil edilmiştir. Diyabetik maküla ödemi olan 21 hastaya 2 mg/0.05 ml intravitreal triamsinolon asetonid (Sinakort-A, İ. E. Ulugay, İstanbul, Türkiye), diğer 21 hastaya 1.25 mg/0.05 ml intravitreal bevacizumab (Altuzan, Roche, Basel, İsviçre) uygulanmıştır. İntravitreal enjeksiyon yapılması planlanan tüm hastalara uygulanacak tedavinin (intravitreal bevacizumab ve triamsinolon asetonid) endikasyon dışı olduğu ve riskleri hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı. Ayrıca, benzer yaş grubu 20 sağlıklı bireyin de kontrol grubu olarak retina damar çapı ölçümleri gerçekleştirildi. Çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilen sağlıklı bireylere çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK), göz içi basıncı (GİB), ön ve arka segment bakışını içeren rutin oftalmolojik muayeneleri, fundus floresein anjiyografi ve OKT görüntüleri dökümanite edildi. Retinal damar çapı ölçümü yüksek çözünürlüklü görüntüleme yapılabilen 5.3 yazılım versiyonunun yüklü olduğu Spectralis® OKT cihazında (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) yüklü yazılım yardımı ile manuel olarak yapıldı. İntravitreal enjeksiyon sonrası OKT ölçümleri, intravitreal enjeksiyon öncesi alınan OKT ölçümleri referans alınarak gerçekleştirilmiş olan olgular çalışmaya dahil edildi. Retina damar çapı ölçümleri standart olarak optik disk kenarından yarım ile bir disk mesafede kalan OKT cihazının RSLT çekim modunda kesit aldığı 12° çaplı çemberin superotemporal retina venül ve arteriyollerini kestiği alanda yapıldı (Resim 1). RSLT kalınlığı ölçüm modunda OKT cihazı ortalaması alınan imaj sayısı (ART) değeri 100 olarak, 12° çapında alanda dairesel tarama yapılmaktadır.



Resim 1-3: Optik koherens tomografi ile alınan retina sinir lifi tabakası ölçüm modu görüntüsü (1). Optik koherens tomografi ile alınan retina sinir lifi tabakası ölçüm modu görüntüsü üzerinde superotemporal retina damar çapları ölçümü (2). Optik koherens tomografi ile alınan hızlı maküla kalınlığı ölçüm modu görüntüsü (3).

Retina damar çapı ölçümleri hasta grubu ve ölçüm zamanını bilmeyen aynı deneyimli hekim tarafından (Ü.D.) arteriyol ve venül çaplarının üçer ölçümü alınarak gerçekleştirildi (Resim 2). RSLT kalınlığı ölçüm modunda alınan OKT görüntüsünde %100 büyütmede kaba, %200 büyütmede ince düzeltme yapılacak şekilde 3 retina damar çapı ölçümünün ortalaması alınarak retina arteriyol ve venüllerin çapları hesaplandı. Çalışmada, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) logMAR'a çevirilerek değerlendirildi. Hastaların OKT cihazıyla hızlı maküla çekim modu değerleri değiştirilmeksizin görüntülenmesi yapılarak, maküla hacimleri de değerlendirildi. Hızlı maküla kalınlığı ölçüm modunda OKT cihazı; 20°x20° büyüklüğünde alanı, ART değeri 9, tarama yapılan kesit eğimi 0°, tarama aralığı 240 µm olan toplam 25 kesiti tarayarak ölçüm almaktadır (Resim 3). Santral maküla hacim hesaplaması için hızlı maküla kalınlığı ölçüm modunda elde edilen 1 mm çaplı santral maküla segmenti ölçümünün ve 3 mm çaplı maküla santralini çevreleyen alanının superior, inferior, temporal ve nazal segmentlerinin ölçüm sonuçları toplanarak 3 mm çaplı maküla alanının hacmi hesaplandı (Resim 4).

Maküla kalınlığı ölçüm modunda 6 mm çaplı dairedeki segmentler tam olarak değerlendirilmediği için bu segmentler çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar enjeksiyondan hemen önce, enjeksiyondan bir hafta ve dört hafta sonra olmak üzere üç ölçüm yapılarak değerlendirildi. Bilateral maküla ödemi olan hastaların ilk olarak enjeksiyon planlanan gözleri (görme keskinliği daha düşük, ödemi daha fazla olan) çalışmaya dahil edilmiştir. Daha önce komplikasyonsuz katarakt cerrahisi dışında göz cerrahisi geçiren, 2 diyoptri üzeri sferik veya silindirik kırma kusuru olan, epiretinal membran gelişmiş olan, vitre içi hemoraji veya proliferatif evre diyabetik retinopatisi olan, son 6 ay içerisinde retinaya lazer fotokoagülasyon veya intravitreal enjeksiyon yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS for Windows 17.0 programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi ve p değeri 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Elde edilen aralıklı değişkenler bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi, bağımsız örneklem t testi, ilişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak, parametrelerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

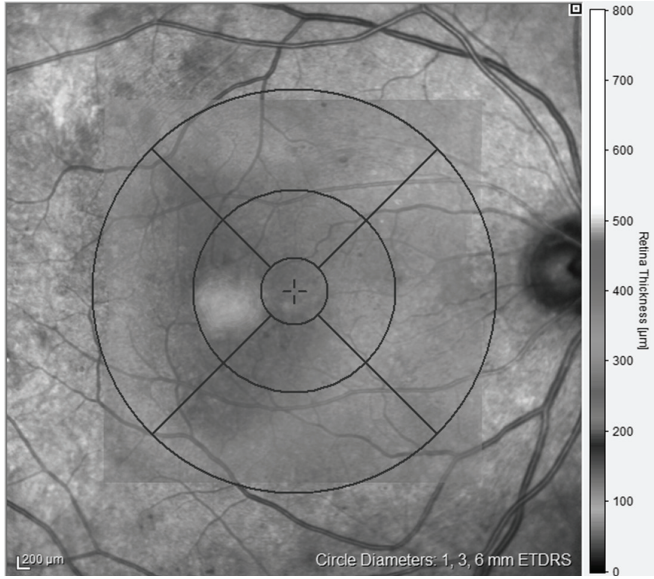
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 62 olgunun [30 erkek (%48,4), 32 kadın (%51,6)] demografik ve klinik özellikleri tabloda verilmiştir (Tablo). İki triamsinolon asetonid, ikisi bevacizumab enjeksiyonu yapılan dört hasta dışında kalan diğer 38 hasta tip 2 diyabetes mellitus hastasıydı. Intravitreal enjeksiyonlara bağlı hastalarda önemli bir komplikasyon gelişmedi.

Kontrol grubu sağlam bireyler, intravitreal triamsinolon asetonid ve bevacizumab uygulanan olgular bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildiğinde yaş, sferik ekivalan, GİB, arter ve ven çapları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.307, 0.180, 0.730, 0.525 ve 0.679), (Tablo).

Intravitreal triamsinolon asetonid ve bevacizumab uygulanan diyabetik maküler ödemi olan olgular bağımsız örneklem t testi ile değerlendirildiğinde hemoglobin A1c, DEİGK, maküla hacmi ve global RSLT kalınlıkları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.207, 0.319, 0.819, 0.707 ve 0.776).

Triamsinolon asetonid uygulanan hastalarda arteriyol çapı değişkeninde sferisite ihlal edildiği için (p=0.019), Huynh-Feldt düzeltmesi kullanıldı (epsilon değeri 0.793). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile arteriyol çapı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı [F (1.586, 31.727)=3.635, 0.047]. Bonferroni düzeltmesi ile arteriyol çapı değerleri değişiklikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri 0.078-1.000 aralığındaydı). Triamsinolon asetonid uygulanan hastalarda venül çapı değişkeninde sferisite ihlal edildiği için (p=0.001), Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı (epsilon değeri 0.663).



Resim 4: Optik koherens tomografi ile alınan hızlı maküla kalınlığı ölçüm modu ile hesaplanan maküla hacmi görüntüsü.

İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile venül çapı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı [F (1.327, 26.531)=60.922, <0.001].

Bonferroni düzeltmesi ile venül çapı değerleri değişiklikleri arasında enjeksiyon öncesi-enjeksiyondan 1 hafta sonraki, enjeksiyon öncesi-enjeksiyondan 4 hafta sonraki ve enjeksiyondan 1 hafta sonraki-enjeksiyondan 4 hafta sonraki venül çapı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla <0.001, <0.001 ve 0.004).

Bevacizumab uygulanan hastalarda arteriyol çapı değişkeninde sferisite ihlal edildiği için (p<0.001), Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı (epsilon değeri 0.593). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile arteriyol çapı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı [F (1.186, 23.718)=1.682, 0.209].

Bevacizumab uygulanan hastalarda venül çapı değişkeninde sferisite ihlali yoktu (p=0.195). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile venül çapı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı [F (2.0, 40.0)=10.526, <0.001]. Bonferroni düzeltmesi ile venül çapı değişiklikleri arasında enjeksiyon öncesi-enjeksiyondan 1 hafta sonraki ve enjeksiyon öncesi-enjeksiyondan 4 hafta sonraki maküla hacmi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla 0.002 ve 0.001).

Tablo: Olguların klinik ve demografik özellikleri.

	Triamsinolon		Becavizumab		Kontrol	
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS
Yaş (yıl)	64.52	10.84	67.62	7.19	63.10	10.26
Hb A1c (%)	8.83	1.52	8.01	1.84	5.13	0.71
SE (Diyoptri)	0.22	0.91	0.55	1.09	-0.02	0.78
DEİGK 1 (logMAR)	0.60	0.26	0.58	0.28	0.00	0.09
DEİGK 2	0.49	0.25	0.45	0.27	-	-
DEİGK 3	0.47	0.20	0.48	0.24	-	-
GİB 1 (mmHg)	14.86	2.78	14.19	3.04	14.93	2.94
GİB 2	16.52	2.98	14.24	2.97	-	-
GİB 3	16.64	2.61	14.60	3.38	-	-
Arteriyol Çap1 (µm)	87.19	10.00	91.67	16.69	88.55	11.29
Arteriyol Çap2	84.48	11.52	90.14	16.14	-	-
Arteriyol Çap3	84.69	10.10	91.02	16.43	-	-
Venül Çap1 (µm)	130.38	24.01	132.52	18.74	127.00	16.91
Venül Çap2	117.57	20.47	128.29	19.66	-	-
Venül Çap3	114.52	20.01	129.36	19.35	-	-
MV 1 (mm ³)	3.16	0.63	3.09	0.54	2.20	0.07
MV 2	2.69	0.30	2.67	0.41	-	-
MV 3	2.63	0.28	2.80	0.40	-	-

DEİGK; Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği, GİB; Göz İçi Basıncı, Hb; Hemoglobün, MV; 3 mm çaplı alandaki maküla hacmi, SE; Sferik Ekvivalan, SS; Standart Sapma.

Triamsinolon asetonid uygulanan hastalarda 3 mm çaplı alandaki maküla hacmi değişkeninde sferisite ihlal edildiği için ($p<0.001$), Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı (epsilon değeri 0.588). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile maküla hacminde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı [F (1.176, 23.525)=14.782, <0.001]. Bonferroni düzeltmesi ile maküla hacmi değişiklikleri arasında enjeksiyon öncesi-enjeksiyondan 1 hafta sonraki ve enjeksiyon öncesi-enjeksiyondan 4 hafta sonraki maküla hacmi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla 0.005 ve 0.001).

Bevacizumab uygulanan hastalarda 3 mm çaplı alandaki maküla hacmi değişkeninde sferisite ihlal edildiği için ($p=0.002$), Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı (epsilon değeri 0.673). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile maküla hacminde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı [F (1.345, 26.908)=19.190, <0.001]. Bonferroni düzeltmesi ile maküla hacmi değişiklikleri arasında enjeksiyon öncesi-enjeksiyondan 1 hafta sonraki ve enjeksiyon öncesi-enjeksiyondan 4 hafta sonraki maküla hacmi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Retinanın damarları invazif olmayan yöntemlerle vücutta dolaşımın direkt görüntülenebildiği tek bölgedir. Son yıllarda gelişen dijital görüntüleme teknikleri retinanın arteriyoller daralması, venüler dilatasyonu gibi retinanın mikrovasküler değişikliklerinin daha iyi görüntülenmesini sağlamıştır. Tüm diyabet hastalarının yaklaşık %10'unda maküler ödem gelişir ve bu hastaların yaklaşık %40'unda maküla merkezi tutulur.⁴ Diyabetik maküler ödem tedavisinde lazer fotokoagülasyon etkin bir tedavi yöntemidir. Ancak lazer fotokoagülasyonun yoğun maküler ödem nedeniyle uygulanmadığı veya fotokoagülasyona rağmen görme kaybının devam ettiği hastalarda alternatif tedavi olarak intravitreal steroidler,^{13,15} intravitreal VEGF inhibitörleri,^{16,17} oral protein kinaz C inhibitörleri²⁰ ve aldoz redüktaz inhibitörleri²¹ gibi alternatif tedavi seçenekleri üzerinde çalışılmaktadır.

Bu çalışmada intravitreal olarak uygulanan triamsinolon asetonid ve bevacizumabın diyabetik maküla ödeminde, maküla hacminde ve retina damarlarında, özellikle de venül çapında belirgin azalma sağladığı saptandı. Ancak, triamsinolon asetonidin etkisi dördüncü hafta kontrollerinde de devam ederken, bevacizumabın etkisinin birinci haftaya göre azaldığı izlendi. Bevacizumab uygulanan grupta GİB değerlerinde değişiklik olmadı, ancak triamsinolon uygulanan grupta tedavi gerektirecek seviyede olmasa da istatistiksel olarak anlamlı artış oldu.

Triamsinolon asetonid enflamasyona bağlı artan perfüzyonu ve damar geçirgenliğinin inhibe edilmesini de içeren birçok etki mekanizmasına sahiptir.²² Vinten ve ark.,¹³ çalışmamızda elde ettiğimiz verilere benzer şekilde intravitreal triamsinolon asetonidin retina arteriyol ve venül çaplarında belirgin daralma sağladığını bildirmiştir.

Retina damarlarındaki daralma enflamasyonun azalması ile birlikte retina ödemindeki azalmanın nedeni veya sonucu olarak da gelişmiş olabilir.¹³ Triamsinolon asetonid taşıflaksinin²³ yanı sıra GİB artışı, katarakt ve endoftalmi gibi önemli yan etkileri olması kullanım alanını sınırlamaktadır.²⁴

Intravitreal bevacizumabın fokal veya diffüz diyabetik maküla ödemi tedavisinde primer ilaç olarak kullanıldığı çalışmada, hastaların %55.1'inde fonksiyonel ve anatomik başarı sağlandığı bildirilmiştir.¹⁶ Bevacizumabın birer ay arayla üç kez uygulanıp, dördüncü ayda değerlendirilme yapıldığı bir çalışmada, bevacizumab retina venüllerinde daha belirgin olmak üzere retina damarlarında daralmaya neden olmuştur (arteriyollerde %0.2, venüllerde %1.9 daralma).²⁵

Diyabetik maküla ödemi ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu nedeniyle bevacizumab uygulanan hastalarda, enjeksiyon sonrası birinci hafta ve birinci ayda yapılan ölçümlerde, çalışmamıza benzer şekilde birinci haftada arteriyol ve venül çapında daralma olurken, birinci aydaki ölçümlerde bu etkinin geri döndüğü bildirilmiştir.¹⁸ Ancak Tatlıpınar ve ark.,²⁴ çalışmasında saptadıkları damar çapındaki değişiklikler, çalışmamızda elde edilen değişikliklerden daha fazla olmasına rağmen (arteriyollerde 3 µm, venüllerde 5 µm daralma), çalışmaya dahil edilen olgu sayısının yeterli olmaması nedeniyle (12 yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, 8 diyabetik maküla ödemi) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Paccola ve ark.,²⁶ intravitreal olarak uygulanan triamsinolon asetonidin DEİGK düzeylerini bevacizumabdan daha etkili olarak 12 haftaya kadar süren etkinlikte düzelttiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak triamsinolon asetonid DEİGK, maküler hacim ve retina damar çapını bevacizumabdan daha etkin olarak düzeltmiştir.

Bevacizumabın etkinliği dördüncü haftadaki kontrollerimizde azalırken, triamsinolon asetonidin etkinliği devam etmiştir. Triamsinolon asetonidin bevacizumabdan daha etkin olması, bevacizumabın sadece VEGF inhibisyonu yaparken, triamsinolon asetonidin hem VEGF inhibisyonu hem de enflamasyonun bir çok mekanizmasını baskılaması ile açıklanabilir.²⁷ Steroidlerin damarları vücutta dolaşan katekolaminlere daha duyarlı hale getirmesi de triamsinolon asetonidin retina damarlarında neden olduğu daralmayı açıklayabilir.²⁸

Elde ettiğimiz sonuçları değerlendirirken dikkat edilmesi gereken noktalar mevcuttur. Öncelikle bu çalışmada triamsinolon asetonid ve bevacizumabın kısa dönem etkileri araştırılmıştır. Tekrarlayan dozlarda etkileri veya uzun dönem sonuçları ile ilgili yorum yapamıyoruz. Retina damar çapını ölçen tam otomatik standart yazılımlar mevcut değildir. Biz superotemporal retina damarlarının standart olarak OKT'de bulunan RSLT ölçüm modundaki 12° çaplı çembere denk gelen bölümünde manuel olarak üç ölçüm yaptık ve çalışmada bu ölçümlerin ortalamasını kullandık.

Sonuç olarak, intravitreal olarak uygulanan triamsinolon asetonid ve bevacizumab, diyabetik maküla ödemi olan hastalarda retina damarlarında daralma ya neden olmaktadır. Bu daralmanın klinik öneminin anlaşılması ve diyabetik retinopatinin patofizyolojisini daha iyi anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
- Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:617-24.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
- Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-17.
- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
- Koss MJ, Naser H, Sener A, et al. Combination therapy in diabetic macular oedema and retinal vein occlusion--past and present. *Acta Ophthalmol* 2012;90:580-9.
- Wong TY, Klein R, Klein BE, et al. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46:59-80.
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
- Wong TY. Retinal vessel diameter as a clinical predictor of diabetic retinopathy progression: time to take out the measuring tape. *Arch Ophthalmol* 2011;129:95-6.
- Stefansson E, Landers MB, 3rd, Wolbarsht ML. Oxygenation and vasodilatation in relation to diabetic and other proliferative retinopathies. *Ophthalmic Surg* 1983;14:209-26.
- Ding J, Ikram MK, Cheung CY, et al. Retinal vascular calibre as a predictor of incidence and progression of diabetic retinopathy. *Clin Exp Optom* 2012;95:290-6.
- Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 2005;80:249-58.
- Vinten M, Larsen M, Lund-Andersen H, et al. Short-term effects of intravitreal triamcinolone on retinal vascular leakage and trunk vessel diameters in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:21-6.
- Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005;32:S43-7.
- Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-8.
- Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:743-50.
- Fang X, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Efficacy and safety of one intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2008;86:800-5.
- Tatlipinar S, Dinc UA, Yenerel NM, et al. Short-term effects of a single intravitreal bevacizumab injection on retinal vessel calibre. *Clin Exp Optom* 2012;95:94-8.
- Liew G, Sharrett AR, Kronmal R, et al. Measurement of retinal vascular caliber: issues and alternatives to using the arteriole to venule ratio. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:52-7.
- Campochiaro PA, Group CPS. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:922-31.
- Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y, et al. Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat. *Diabet Med* 2008;25:818-25.
- Perretti M, Ahluwalia A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. *Microcirculation* 2000;7:147-61.
- Mason JO, Talalight AV, Emond TL, et al. Tachyphylaxis of Triamcinolone Acetonide Effectiveness After Multiple Injections. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:283.
- Veritti D, Di Giulio A, Sarao V, et al. Drug safety evaluation of intravitreal triamcinolone acetonide. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:331-40.
- Soliman W, Vinten M, Sander B, et al. Optical coherence tomography and vessel diameter changes after intravitreal bevacizumab in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2008;86:365-71.
- Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 2008;92:76-80.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research N. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-9.
- Davies AO, Lefkowitz RJ. Regulation of beta-adrenergic receptors by steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 1984;46:119-30.