

Klasik Tedaviye Dirençli Diffüz Diabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Triamsinolon Asetonid Etkinliği*

The Effect of Intravitreal Triamcinolone Acetonide on Chronic Diffuse Diabetic Macular Edema Resistant to Conventional Treatment

Yıldırım YILDIRIM¹, Ali AYATA², Melih ÜNAL³, Murat SÖNMEZ⁴, Koray KARADAYI⁵, Oğuz GÜLECEK⁶

ÖZ

Amaç: Klasik tedavilere dirençli diffüz diabetik maküla ödemi (DDMÖ) hastalarda intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonunun etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Klasik tedaviye dirençli DDMÖ 73 hastanın 73 gözüne 4 mg intravitreal triamsinolon asetonid uygulandı. Sonuçlar klinik muayene ve fundus florescein anjiyografi (FFA) ile değerlendirildi. Görsel ve anatomik etkileri ile enjeksiyon ve steroide bağlı komplikasyonlar tetkik edildi.

Bulgular: Başlangıçta $0,28 \pm 0,21$ olan görme düzeyi belirgin artış gösterdi. Maksimum seviyede ortalama görme keskinliği (GK) düzeyine $0,407 \pm 0,25$ ile 10. günde ulaşılrken, görme artışı gösteren en yüksek hasta oranına 20. günde (%89,04) ulaşıldı. Kontrol aralıkları olan 3-10-20. gün ve 1-3-6. aylarda, ortalama görme keskinlik değerleri sırasıyla 0.37, 0.407, 0.403 ve 0.39, 0.39, 0.33 düzeyinde seyretti. Anjiyografideki flöresein kaçaklarında azalma izlendi. Üç ay sonra maküler ödemde artış ve görme keskinliğinde gerileme eğilimi görüldü. Ortalama 6 aylık ($5,9 \pm 1,12$ ay) takip süresinde, tıbbi tedavi ile kontrol altına alınabilen göz içi basıncı (GİB) 21 mmHg'nin üzerine çıkan 10 hasta ile katarakt gelişen 4 hasta dışında komplikasyona rastlanmadı.

Sonuç: Dört mg İVTA enjeksiyonu DDMÖ tedavisinde, en azından kısa dönem için, etkili gözükmeyle birlikte; 4-6 ayda bir tekrarlayan maküla ödemi ve yeniden azalan görme keskinliği nedeniyle tekrar enjeksiyon gereksinimi ya da alternatif tedavi ihtiyacı duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diffüz diabetik maküler ödem, intravitreal triamsinolon asetonid.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide (TA) injection in patients with diffuse diabetic macular edema unresponsive to conventional therapy.

Materials and Methods: 73 eyes of 73 patients with refractory diffuse diabetic macular edema received an intravitreal injection of 4 mg triamcinolone acetonide. The outcome was evaluated by clinical examination and fluorescein angiography. The visual and anatomic changes and injection related complications were noted.

Results: The visual acuity improved significantly from the baseline level of 0.28 ± 0.21 to a maximum of 0.407 ± 0.25 at 10th day and reached to a maximum rate of patients with increased visual acuity at 20th day (90.27 %), after the injection. Mean increase in visual acuity was measured as 0.37, 0.407, 0.403, 0.39, 0.39 and 0.33 lines at the 3-10-20 days, 1- 3- 6 months follow-up intervals respectively. We observed a decreased fluorescein leakage on the angiograms. Three months after the injection, the macular edema increased and visual acuity showed a tendency to decline. Intraocular pressure exceeded 21 mm Hg in 10 eyes, which could be controlled by topical medication, and 4 eyes exhibited cataract progression. No other complications were observed in our study during a mean follow-up of 5.9 ± 1.12 (median:6) months.

Conclusion: Intravitreal injection of 4-mg TA seems to be effective in improving diffuse diabetic macular edema, at least in the short-term; however, it is necessary to repeat intravitreal injection every 4 to 6 months or to try a different therapy, due to macular edema recurrence and declining visual acuity.

Key Words: Diffuse diabetic macular edema, intravitreal triamcinolone acetonide.

Ret-Vit 2005;13: 261-266

Geliş Tarihi : 01/12/2004
Kabul Tarihi : 15/07/2005

Received : December 01, 2004
Accepted: July 15, 2005

- * Bu çalışma TOD 38.Ulusal Oftalmoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.
1- GATA H.Paşa Eğitim Hastanesi Göz Kliniği, İstanbul, Uzm.Dr.
2- Diyarbakır Asker Hastanesi Göz Kliniği, Diyarbakır, Uzm.Dr.
3- GATA H.Paşa Eğitim Hastanesi Göz Kliniği, İstanbul, Doç.Dr.
4- Hava Hastanesi Göz Kliniği, Eskişehir, Uzm.Dr.
5- GATA H.Paşa Eğitim Hastanesi Göz Kliniği, İstanbul, Yrd.Doç.Dr.
6- GATA H.Paşa Eğitim Hastanesi Göz Kliniği, İstanbul, Klinik Şefi, Prof.Dr.

- 1- M.D. Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital Kadıköy İstanbul/TURKEY
YILDIRIM Y., doctoryyildirim@hotmail.com
2- M.D. Military Hospital Diyarbakır/TURKEY
AYATA A., ali_ayata@yahoo.com
3- M.D. Associate Professor, Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital Kadıköy İstanbul/TURKEY
ÜNAL M., melihu@hotmail.com
4- M.D. Military Hospital Eskişehir/TURKEY
SÖNMEZ M.,
5- M.D. Associate Professor, Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital Kadıköy İstanbul/TURKEY
KARADAYI K.,
6- M.D. Professor, Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital Kadıköy İstanbul/TURKEY
GÜLECEK O., academigoz@superonline.com
Correspondence: M.D. Yıldırım YILDIRIM
Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital Kadıköy İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Diabet, her geçen gün insidansı artan, vaskülopati ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Diabetik retinopati erişkinlerde en önemli görme kaybı nedenlerinden biri olup, bu süreçten büyük oranda sorumlu olan patoloji diabetik makülopatidir. İç ve dış kan-retina bariyerinin fonksiyon bozukluğu sonucu meydana gelen diffüz diabetik maküla ödemi tedavisinde çeşitli tıbbi ve lazer tedavi seçenekleri denenmiş, ancak bazı olgularda tatminkar sonuçlar elde edilememiştir¹⁻⁴. Kortikosteroidlerin oküler inflamasyonu baskılayıcı ve ödemi geriletici etkisi 1950'li yıllardan beri bilinmekle birlikte; son yıllarda Martidis, Jonas ve ark.¹¹'ları 12 diabetik maküla ödeminde, bir depo steroid olan triamsinolon asetoniği intravitreal olarak uygulamışlardır. Klinik çalışmalarla, intravitreal triamsinolon uygulamasının, ödemin geriletilmesi ve görsel iyileşme açısından yararlı ve etkili olduğunun gösterilmesinin yanısıra, yan etkilerinin nispeten tolere edilebilecek seviyede olmasıyla, maküla ödeminde klasik tedavi yaklaşımlarından biri olarak gündemde kalacağı kanaati yaygınlaşmaktadır. Uygulamanın invaziv olmasına bağlı taşıdığı riskler ve tekrar gereksinimi ileri çalışmaları gündeme getirmektedir⁵⁻⁹.

Bu çalışmada, argon lazer fotokoagülasyon (LFK) tedavisine rağmen DDMÖ'ü devam eden olgulara uyguladığımız İVTA enjeksiyonunun sonuçları sunulmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada, hastanemiz göz polikliniğinde Kasım 2003 ile Haziran 2004 tarihleri arasında müracaat eden ve DDMÖ tanısı ile takip edilip, argon LFK tedavisine rağmen maküler ödem bulguları düzeltilmeyen 73 hastaya İVTA uygulandı.

Bütün hastaların enjeksiyon öncesinde diabetin tipi, süresi, diabet regülasyonu için aldığı tıbbi tedaviler, mevcut retinopati için yapılan tedavi girişimleri ve önceki lazer seansları kaydedildi. Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği kaydedildi. "The Lens Opacities Classification System III"e göre lens kesafeti (Grade 1 üzeri) olan hastalar ve glokom hikayesi olan ya da muayene esnasında göz içi basıncı aplanasyon tonometresi ile yapılan ölçümde 21 mmHg üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yine, vitrektomi ameliyatlı ya da son altı ay içerisinde katarakt, glokom vb. göz ameliyatı geçirmiş olan hastalar ve renal yetmezlik gibi sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Vitreomaküler traksiyon içermeyen ve klinik anlamlı diffüz maküla ödemli hastaların FFA'de fokal sızdırma gösteren vasküler kaçaklarına yeterli lazer fotokoagülasyon uygulandığı enjeksiyon öncesinde teyit edildi.

Hastalardan ikisi diabetik ayak nedeniyle enjeksiyondan iki ay önce hiperbarik oksijen tedavisi görmüştü. Maküla ödeminde ve görme keskinliğinde belirgin değişiklik izlenmeyen bu iki hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların hepsine enjeksiyon öncesi en az bir, en çok iki kez argon LFK uygulanmıştır. Maküler bölgede lazer etkinliğini azaltabilecek seviyede ödemli olgulara, oral asetazolamid tedavisi sonrası LFK uygulanmıştır. Hastaların DDMÖ tanısıyla takip süreleri ortalama 7.8 ± 2.3 (değişim aralığı 5.5-9 ay) aydır. Triamsinolon

enjeksiyonu lazer seansından en az iki ay sonra yapılmıştır.

Çalışmada Triamsinolon Asetonid (Kenacort A®, 40mg, 1ml ampul, Bristol Myers Squibb) kullanıldı (TA). Hastalar uygulama öncesi bilgilendirilerek rıza ve onayları alındı. Enjeksiyon, ameliyathane ortamında ve uygun sterilizasyon koşullarında gerçekleştirildi. Tropikamid ile pupil dilate edildikten sonra topikal anestezi altında konjonktiva %5'lik povidon-iyodin ile yıkandı. Fakik gözlerde limbusun 3,5 mm gerisinden, psodofakik gözlerde limbusun 4 mm gerisinden uzaklıktan, tercihen üst temporal kadrandan, 0,1 ml 4 mg triamsinolon asetoniğ, 27 gauge iğne ile vitreus içine enjekte edildi. İnjeksiyon sonrası fundus muayene edilerek ilacın vitreus içindeki yayılımı ve optik disk perfüzyonu kontrol edildi. Enjeksiyon sonrası, hastalara bir defa olmak üzere anti-glokomatöz ajan (asetazolamid tablet veya dorzolamid HCl + timolol maleat damla) uygulandı ve bir hafta süreyle günde dört kez topikal antibiyotikli damla (Ofloksasin) verildi.

Enjeksiyon sonrası kontroller 3. gün, 10. gün, 20. gün, 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda yapıldı. Kontrollerde fundus muayenesi, GK ve GİB ölçümleri aynı kişi tarafından kaydedildi. FFA ise enjeksiyon öncesinde, üçüncü ve altıncı ayda yapıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilmesinde bağımlı gruplarda t testi, Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 73 hastanın 40 (%54.8)'i kadın, 33 (%45.2)'ü erkek olup, yaş ortalaması $64,2 \pm 9,35$ (ortanca: 65; dağılım aralığı:42-81) yıldır. Enjeksiyon sonrası ortalama takip süresi $5,9 \pm 1,16$ (ortanca:6 ay; dağılım aralığı 3-7 ay) aydır. Diabet evreleri ise; 57 (%78) hasta NPDR ve 16 (%22) hasta PDR şeklinde dağılmaktadır. Hastaların demografik özellikleri ve diabetik retinopati evreleri ve takip süresi Tablo 1'de verilmiştir.

Başlangıç ve enjeksiyon sonrası Snellen eşeli ile alınan ortalama görme keskinliği değişimi Tablo 2'de verilmiştir. Enjeksiyon sonrasında üçüncü günden itibaren ortalama görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir ($p < 0.05$). Ortalama görme keskinliğinin

Özellik

| | |
|-------------------|-----------------|
| N (olgu sayısı) | 73 |
| Yaş (yıl) | $64,2 \pm 9,35$ |
| Cinsiyet (E/K) | 33/40 |
| Takip süresi (ay) | $5,92 \pm 1,16$ |
| DM Evresi PDR | 16 (%22) |
| NPDR | 57 (%78) |
| Fakik | 60 (%82) |
| Psodofakik | 13 (%18) |

PDR:Proliferatif Diabetik Retinopati NPDR: Non-proliferatif Diabetik Retinopati

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri.

| GK | Başlangıç | 3. Gün | 10. Gün | 20. Gün | 1. Ay | 3. Ay | 6. Ay |
|-------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Ortalama \pm SD | 0,28 \pm 0,21 | 0,37 \pm 0,24 | 0,407 \pm 0,25 | 0,403 \pm 0,25 | 0,39 \pm 0,24 | 0,39 \pm 0,24 | 0,33 \pm 0,2 |
| Ortanca | 0,225 | 0,35 | 0,375 | 0,4 | 0,4 | 0,35 | 0,3 |
| N | 73 | 73 | 73 | 73 | 73 | 69 | 60 |

GK: Görme Keskinliği, N: Olgu sayısı

Tablo 2: Snellen eşeli ile başlangıç ve kontrol ortalama görme keskinliği dağılımı.

| Görme Keskinliği | 3. Gün n (%) | 10. Gün n (%) | 20. Gün n (%) | 1. ay n (%) | 3. ay n (%) | 6. ay n (%) |
|------------------|--------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Artan | 57 - %78,08 | 60 - %82,19 | 65 - %89,04 | 61 - %83,56 | 58 - %84,06 | 41 - %68,33 |
| Değişmeyen | 13 - %17,8 | 11 - %15,06 | 2 - %2,74 | 5 - %6,85 | 3 - %4,35 | 4 - %6,67 |
| Azalan | 3 - %4,12 | 2 - %2,73 | 6 - %8,22 | 7 - %9,59 | 8 - %11,59 | 15 - %25 |

Tablo 3: Enjeksiyon sonrası görme keskinliği değişimi; hasta sayıları ve yüzdesi.

| GİB | 3. Gün n (%) | 10. Gün n (%) | 20. Gün n (%) | 1. Ay n (%) | 3. Ay n (%) | 6. Ay n (%) |
|------------|--------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Artan | 34 - %46,58 | 49 - %67,12 | 62 - %84,93 | 59 - %86,76 | 49 - %77,78 | 34 - %61,82 |
| Değişmeyen | 18 - %24,66 | 6 - %8,22 | 5 - %6,85 | 1 - %1,47 | 7 - %11,11 | 5 - %9,09 |
| Azalan | 21 - %28,76 | 18 - %24,66 | 6 - %8,22 | 8 - %11,76 | 7 - %11,11 | 16 - %29,09 |

Tablo 4: Enjeksiyon sonrası göz içi basıncı değişimi; hasta sayı ve yüzdeleri.

| GİB (mmHg) | Başlangıç | 3. Gün | 10. Gün | 20. Gün | 1. Ay | 3. Ay | 6. Ay |
|--------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|------------|
| Ort \pm SD | 14,10 \pm 2 | 14,2 \pm 3 | 14,96 \pm 3 | 16,09 \pm 3 | 16,64 \pm 3 | 16,02 \pm 3,0 | 15 \pm 3 |
| Ortanca | 14 | 14 | 15 | 16 | 17 | 17 | 15 |
| N | 73 | 73 | 73 | 73 | 68 | 56 | 50 |

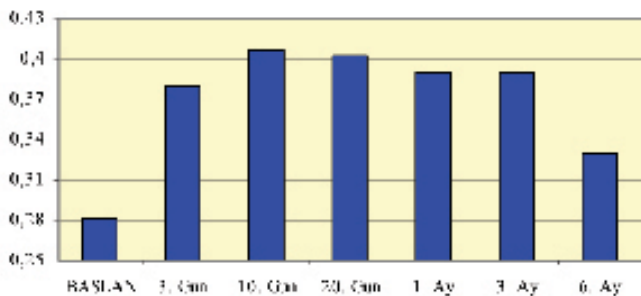
Tablo 5: Ortalama göz içi basıncı dağılımı.

deki artış 10 ve 20. günde en fazla seviyeye çıkmış ve birinci aydan sonra yavaş yavaş azalma eğilimi göstererek üçüncü aydan sonra istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşüş izlenmiştir ($p < 0.05$). Zamanlara göre ortalama görme keskinliği değişimi grafik 2'de verilmiştir.

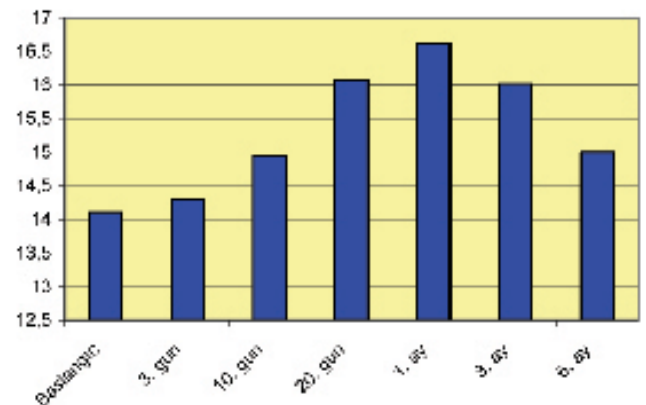
Enjeksiyonu sonrası kontrollerde; üçüncü günde 57 (%78,08) hastada, 10. günde 60 (%82,19) hastada, 20. günde 65 (%89,04) hastada görme keskinliğinde artış tesbit edilmiştir. Birinci aydan itibaren görme keskinliğinde artış tesbit edilen hasta sayısı azalarak 61 (%83,56) hastaya gerilemiştir. Üçüncü ayda 58 (%84,06), 6. ayda 41 (%68,33) hastada görme keskinliğinde artış tesbit edilmiştir. Snellen eşeline göre görme keskinliğinde en

fazla artış 20. günde 0,407 \pm 0,25 sıra olmuştur. Görme artışı gösteren en fazla hasta sayısına yine 20. günde (65 hasta = % 89,04) ulaşılmıştır (Tablo 3).

Takip süresince olguların FFA'nde, görme keskinliğindeki artışa paralel olarak, flöreseinde kaçaklarında ve maküla ödeminde belirgin azalma izlenmiştir (Resim 1-4). Üçüncü aydan itibaren ve özellikle 6. ayda (başlangıç seviyesinden daha az olmakla birlikte) maküla ödeminde artış gözlenmiştir.



Grafik 1: Ortalama görme keskinliği zamana göre değişimi.



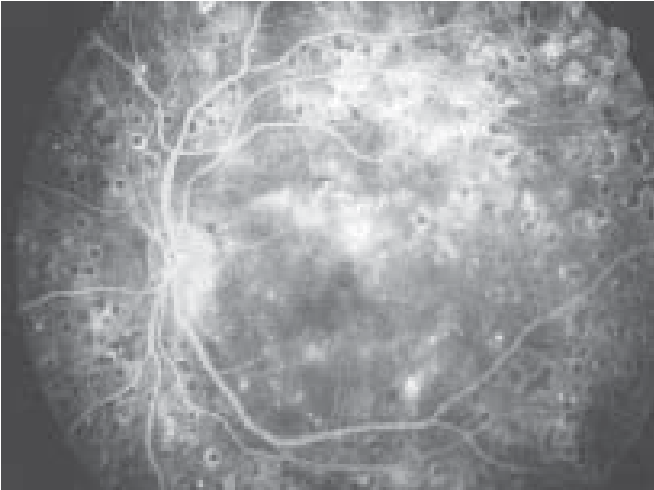
Grafik 2: Ortalama göz içi basıncının zamana göre değişimi.



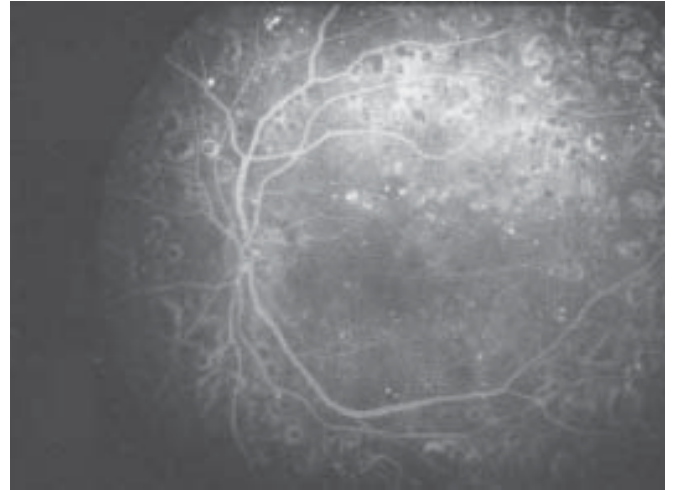
Resim 1: İVTA enjeksiyonu öncesi diabetik maküla ödemi.



Resim 2: İVTA enjeksiyonu sonrası üçüncü ayda maküla ödeminin gerilemesi.



Resim 3: Maküla ödemli bir olguda İVTA enjeksiyonu öncesi FFA görüntüsü.



Resim 4: Aynı olgunun İVTA enjeksiyonu sonrası üçüncü ay FFA görüntüsü.

Yirminci günde 62 hastanın GİB'da istatistiksel olarak anlamlı artış tesbit edilirken birinci ayın, ortalama GİB'nın en fazla yükseldiği zaman olduğu gözlenmiştir ($16,64 \pm 3,82$ mmHg, ortanca: 17) (Tablo 4,5). Ortalama GİB'nın zamana göre değişimi grafik 2'de ve ölçüm dağılımı Tablo 5'te verilmiştir. Üçüncü aydan sonra belirgin biçimde GİB değerlerinde azalma eğilimi saptanmıştır. GİB değeri 21mmHg'nın üzerine çıkan 10 (%13,7) hastaya antiglokomatöz tedavi başlandı ve tedaviye olumlu yanıt alındı (ortalama dört hafta süreyle betaxalol damla 2x1).

Altıncı ayda, ikisi lens kesafeti progresyonu ve diğer ikisi psödo fakik arka kapsül kesafeti progresyonu olan toplam 4 hastanın (% 5,5), 3.ay değerleri ölçülemedi olup; bu hastalara katarakt cerrahisi ve YAG lazer kapsülotomi tedavileri uygulanmıştır.

Enjeksiyon sonrası üçüncü gün, toplam dört olguda, ön kamarada ve vitreusta ++ hücre ve flare ile seyreden, fakat belirgin görme keskinliği azalmasına neden olmayan, ağrısız, psödoendofthalmi tablosu izlenmiştir. Bu olguların spesifik bir tedavi uygulanmaksızın iki hafta içinde gerilediği ve tablonun düzeldiği gözlenmiştir. Bu hastalarda triamsinolonun etkinliğinin diğer hastalardan

farklı olmadığı izlenmiştir. Hiçbir hastada endofthalmi tablosuna rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

Diabetik maküler ödem diabetik retinopati sürecinde görme düşüklüğünün en önemli nedenlerindedir⁴. "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group" çalışma sonuçlarına göre maküla diffüz olarak etkilenmedikçe retinadaki fokal vasküler sızımlar için fokal lazer fotokoagülasyon önerilmektedir¹⁰. Diffüz maküla ödeminde önerilen grid lazer tedavisi olguların yaklaşık %15 kadarında yetersiz kalmakta ve dirençli bu olgularda intravitreal triamsinolon uygulaması olumlu cevap vermektedir^{3,11-13}.

Glukokortikoidler steroid yapılı hormonlar içerisinde inflamasyonu en etkili baskılayan gruptur. Mevcut sistemik yan etkilerinden kaçınmak için uygulama şekillerinde değişik arayışlar içine girilmiş ve Machemer⁹, Graham¹⁹, Peyman³⁵ direkt intravitreal uygulamayı alternatif olarak sunarak bu yöntemin toksik olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Triamsinolonun antiinflamatuvar ve antianjiyojenik etkinliği tedavide geniş endikasyon alanı bulmuştur. Diabetik maküler ödem^{11-13,36}, yaşa bağlı eksüdatif maküla dejenerasyonu^{5,14,15}, PDR⁸, santral retinal ven tıkanıklığı^{16,17}, kistoid maküler ödem¹⁸, üveit¹⁹, fitizise giden oküler hipotoni²⁰, idiyopatik jukstafoveal telenjektazi²¹ ve neovasküler glokom²² tedavi endikasyonları arasına girmiştir. Ödem gerilemesinde triamsinolonun antiinflamatuvar etkinliği, vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) inhibisyonu yanısıra kan-retina bariyerinin yıkımının azaltılması yada bozulmuş permeabilitenin azaltılması başlıca mekanizmalardır^{23,24}.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ve klinik gözlemlerimiz, DDMÖ olgularında gerek ödemin gerilemesi ve gerekse görme keskinliği açısından triamsinolonun etkili ve yararlı olabileceğini göstermektedir. Enjeksiyonun sonraki üçüncü gün kontrol muayenelerinde olumlu bulgular elde edilmekte ve hastalar da subjektif memnuniyet ifade etmektedirler. İVTA enjeksiyonu sonrası kontrol ölçümleri başlangıç değerleri ile kıyaslandığında, ortalama GK değerinin en yüksek olduğu dönem 10. gündür (0,407±0,25). Sayısal olarak değerlendirildiğinde ise; başlangıç GK değerine göre en fazla artışın 20. günde (65 hasta = %89,04) olduğu saptanırken, üçüncü aydan sonra belirgin biçimde azalma eğilimi izlenmiştir. Benzer çalışmalarda da İVTA tedavisi ile sağlanan GK iyileşmesi ve maküla ödemindeki regresyonun kalıcı olmadığı, 4-5 ay sonra yani vitre içi TA kristallerinin kaybolmasıyla tekrar eski haline gerilediği vurgulanmaktadır¹². Çoğu yazar İVTA tedavisinin, üç ila altı ay sonra tekrarı gerektiğini ifade etmektedir³¹.

Takip süresince elde ettiğimiz veriler önceki çalışmalarla benzer doğrultuda olup; olguların renkli fundus fotoğraflarında ve FFA'de, maküla ödeminde ve flöresein kaçaklarında başlangıçtan itibaren belirgin biçimde azalma izlenirken, GK'de buna paralel olarak artış gözlenmiştir. Üçüncü aydan sonra, özellikle altıncı ayda ise; maküla ödeminde geriye dönüş ve GK'de azalma saptanmıştır.

Massin ve ark.larının²⁵ bir çalışmasında, İVTA enjeksiyonu uygulananlar ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılan DMÖ'li hastaların optik koherens tomografi (OCT) ile ölçülen santral maküla kalınlıkları, enjeksiyondan üç ay sonra İVTA lehine istatistiksel anlamlı derecede farklı olarak izlenmiştir. Bununla birlikte; altı ay sonraki ölçümlerde ise iki grup arasındaki bu anlamlı farklılığın kaybolduğu saptanmıştır.

Her İVTA enjeksiyonu beraberinde toksisite ve enfeksiyon riski artışını gündeme getirmektedir²⁶. Yöntemin periyodik olarak tekrarlama gereksiniminin yanı sıra, invaziv olması güvenilirlik derecesinin sorgulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Daha önce yapılan hayvan deneyleri ve insanlardaki çalışmalar uygulamanın güvenilirliği lehine yorumlanmış, belirgin toksisite saptanmamıştır^{6,26,27}. Toksikite saptanılan çalışmalarda ise sıklıkla prezervan maddeler sorumlu tutulmaktadır⁶.

Çalışmamızda İVTA enjeksiyonu sonrası üçüncü günde, belirgin görme azalmasına neden olmayan, ön kamara ve vitreusta ++ hücre ve flare ile seyreden dört olgu tesbit edilmiştir. Psödoendofthalmi olarak tanımlandığımız, spesifik tedavi uygulanmaksızın takip edilen, tümü

fakik bu hastalarda, iki hafta içerisinde tablonun düzeldiği izlenmiştir. Literatürde, psödo fak veya zonüler defektli hastalarda enjekte edilen triamsinolonun ön kamarada psödohipopiyona neden olduğu bildirilen olgulardan²⁸ farklı olarak, bizim olgularımıza benzer nonenfeksiyöz²⁹ veya psödoendofthalmi³⁰ olarak tanımlanan olgular bildirilmiştir. Triamsinolon enjeksiyonuna bağlı inflamatuvar yanıt olarak değerlendirilen bu olgularda yapılan vitreus biyopsisinde triamsinolon kristalleri ve nadir hücreye rastlandığı bildirilmiştir. Enjeksiyon tekniğinden de kaynaklanabileceği ifade edilen (30 gauge enjektör iğnesinden sprey etkisine benzer şekilde vitreusa boşalan triamsinolon mikrokristallerinin vitreusta asılı kalması) bağlı olarak da oluşabileceği bildirilen bu durum gerçek endofthalmilerden ayırt edilmeli ve hastalar yakın takibe alınmalıdır.

Intravitreal triamsinolon (İVTA) uygulamasının beraberinde getirdiği GİB artışı, katarakt gelişim progresyonu ve endofthalmi riski gibi bir takım sakıncalar bulunmaktadır^{6,17,31,32}. GİB artış oranı literatürde % 20-80 aralığında^{9,19,31} değişirken Wingate ve arkadaşları³³ ile Massin ve arkadaşlarının²⁵ çalışmalarında %50 oranında artış saptanmıştır. GİB artışı genellikle üçüncü hafta ile ikinci ay arası belirginleşmektedir ve çoğu tıbbi tedaviye olumlu yanıt vermektedir³³.

Biz çalışmamızda İVTA enjeksiyon sonrası takiplerde, 73 hastanın 10'una (%13,5) GİB değeri 21mmHg'nın üzerinde olduğu için antiglokomatöz tedavi başladık ve hepsi de tıbbi tedaviye olumlu yanıt verdi. Ortalama olarak en yüksek GİB değeri 1. ayda ölçülürken, istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu süre 20. gündür. Takiplerde 3. aydan sonra belirgin biçimde göz içi basınç değerlerinde azalma eğilimi saptanmıştır.

İnvaziv, riskli ve tekrarı gerektiren bir uygulama olması sebebiyle İVTA uygulamasına alternatif olarak yavaş salınımlı steril intraoküler kortikosteroid implantları son zamanlarda gündeme gelmektedir^{7,34}.

Sonuç olarak, 4 mg İVTA enjeksiyonu DDMÖ tedavisinde, en azından bir dönem için etkili bulunmuştur. TA'nun etkinliği ve güvenilirliğinin ileri çalışmalarla teyit edilmesiyle DDMÖ tedavisinde yerini alacağı beklenmektedir. Ancak, kronik persistant seyirli olgularda her 4-6 ayda bir enjeksiyon tekrarı gereksinimi ve bunun yanı sıra uygulamanın tekrarına bağlı komplikasyonlarda artış riski düşündürücüdür.

KAYNAKLAR

1. Bağrıaçık N.: Diabetes Mellitus Sempozyumu 18-19 Aralık 1997, İstanbul, 9-18.
2. Jampol LM, in Ryan SJ, editors.: Macular edema. Retina , Vol 2 ,Chapter 61, St. Louis . Mosby. CD edition, 1994.
3. Jonas JB, Degenring R.: Intravitreal injection of crystalline triamcinolone acetonide in the treatment of diffuse diabetic macular edema. Klin Monatsbl Augenheilkd 2002;219:429-432.
4. Klein R, Moss S.: A comparison of the study populations in the Diabetes Control and Complications Trial and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Arch Intern Med. 1995;10:155:745-754.
5. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al : A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one year results. Arch Ophthalmol 2003;121:667-673.

6. Hida T, Chandler D, Arena JE, et al: Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol*. 1986;101:190-195.
7. Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, et al: Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3569-3575
8. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, et al: Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;131:468-471
9. Machemer R.: Five cases in which a depot steroid (hydrocortisone acetate and methylprednisolone acetate) was injected into the eye. *Retina* 1996;16:166-167.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for Photocoagulation of diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 2. *Ophthalmology* 1987;94:761.
11. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
12. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, et al: Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2003 Jan;121:57-61.
13. Jonas JB, Sofker A.: Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-427.
14. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-50.
15. Wong D, Campbell I, Groenwald C, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:598.
16. Karaçorlu M, Özdemir H, Alacalı N, ve ark.: Diffüz diabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon. *T Oft Gaz* 2003;33:488-497.
17. Ip MS, Kumar KS.: Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for macular edema from central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1217-1219.
18. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C.: Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:27-33.
19. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, et al.: Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *J Ophthalmology* 2001;108:765-772.
20. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S.: Intravitreal injection of crystalline cortisone as treatment of pre-phthisical ocular hypotony. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001;239:464-465.
21. Alldredge CD, Garretson BR.: Intravitreal triamcinolone for the treatment of idiopathic juxtafoveal telangiectasis. *Retina* 2003;23:113-116.
22. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, et al: Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. *J Glaucoma* 2001;10:284-287.
23. Bandi N, Kompella UB.: Budesonide reduces vascular endothelial growth factor secretion and expression in airway (Calu-1) and alveolar (A549) epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2001;425:109.
24. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al: Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1155-1159.
25. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al: Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-225
26. McCuen BW II, Bessler M, Tano Y, et al: The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-788.
27. Doğu B. Vitrektomize tavşan gözlerinde intravitreal triamsinolon asetonid toksisitesinin araştırılması. Uzmanlık tezi 2002, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İstanbul.
28. Chen SDM, Lochhead J, McDonald B, et al: Pseudo-hypopyon after intravitreal triamcinolone injection for the treatment of pseudophakic cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:843-844.
29. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, et al: Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1279-1282.
30. Sutter FK, Gillies MC.: Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:972-974.
31. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R.: Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-27.
32. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al: Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136:791-796.
33. Wingate RJ, Beaumont PE.: Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:431-432.
34. Yang CS, Khawly JA, Hainsworth DP et al: Intravitreal sustained-release triamcinolone and 5-fluorouracil codrug in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:69-77
35. Kivilcim M, Peyman GA, El-Dessouky ES, et al.: Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000 Nov-Dec;31:474-478.
36. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA.: Regression of Serous Macular Detachment After Intravitreal Triamcinolone Acetonide in Patients With Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jun 28.