



Nagehan CAN
Burak TURGUT
Ülkü ÇELİKİR

Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 10.12.2012
Kabul Tarihi : 03.06.2013

Yazışma Adresi
Correspondence

Nagehan CAN
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ-TÜRKİYE

nagebil@hotmail.com

ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2013; 27 (2): 57 - 62
http://www.fusabil.org

Laser Fotokoagülasyon Tedavisine Refrakter Diyabetik Makular Ödemde İntravitreal Triamsinolon Asetonid Enjeksiyonu Sonuçlarımız

Amaç: Laser fotokoagülasyon tedavisine refrakter diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan olgularda intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu (IVTA) sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Diffüz DMÖ olan 98 hastanın 145 gözü çalışmaya alındı. Topikal anestezi altında 0.1 mL/4 mg triamsinolon asetonid intravitreal olarak enjekte edildi. Hastalarda düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (EİDGK), göz içi basınçları (GİB) ölçüldü. Enjeksiyon öncesi ve sonrası takiplerde optik koherans tomografi (OKT) ve floresan anjiyografi (FA) bulguları incelendi. Hastaların enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda kontrolleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 59.60±12.6 (35-85 yıl), ortalama takip süresi 14.60±4.51 ay (6-48 ay) idi. Vakalara ilk olarak laser tedavisi uygulandı, ancak maküler ödem dirençliydi. Enjeksiyon sonrası 1. ayda 77 (%53.10) gözde görme keskinliğinde artış izlendi. Görme keskinliğinde değişiklik olmayan 44 (%30.34) göz idi. Görme keskinliği azalanlar ise 24 (%16.55) göz idi. Hastaların enjeksiyon öncesi EİDGK 0.20±0.18 olup, EİDGK 1. gün 0.20±0.16, 1. ay 0.26±0.20, 3. ay 0.28±0.20 ve 6. ayda 0.20±0.25 idi. Hastaların ortalama GİB değerleri enjeksiyon öncesinde 14.64±2.40 mmHg iken 1. ayda 30 (%20.68) gözde GİB'da artış izlendi. Üç (%2.68) göze tek etken maddeli, 20 (%13.79) göze kombine antiglokomatöz tedavi başlandı. Bir gözde (%0.68) retinal yırtık nedeniyle regmatojen retina dekolmanına gidış görüldü. Sekiz gözde (%5.5) katarakt nedeniyle operasyon yapıldı.

Sonuç: Diyabetik makula ödeminde IVTA enjeksiyonu, hastaların büyük bir kısmında OKT ile tespit edilebilen anatomik düzelmeye ve erken dönemde görme artışı sağlamaktadır. IVTA enjeksiyonunun en önemli komplikasyonları GİB artışı ve katarakt gelişimi olmasına rağmen, IVTA laser tedavisine dirençli DMÖ tedavisinde kullanılabilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküler ödem, refrakter, intravitreal, triamsinolon asetonid.

Results of The Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection in Refractory Diabetic Macular Edema at The Treatment of Laser Photocoagulation

Objective: To evaluate the results of intravitreal triamcinolone acetonide injection (IVTA) by treatment of laser photocoagulation in the patients with refractory diabetic macular edema (DMO).

Materials and Methods: 145 eyes of 98 patients with diffuse diabetic macular edema were included into the study. 0.1 ml / 4 mg of triamcinolone acetonide was injected intravitreally under topical anesthesia. Best-corrected visual acuity (BCVA) and intraocular pressure (IOP) was measured. Optical coherence tomography (OCT) and fluorescein angiography (FA) results were evaluated before and after injection. The patients were followed up at first day, third and sixth months after the injections.

Results: The mean age of patients was 59.60±12.6 (35-85 years), mean follow-up period was 14.60±4.51 months (6-48 months). All of the patients underwent the laser treatment at first, but macular edema was resistant. 77 (53.10%) eyes showed an increase in visual acuity at first month after the injection. 44 (30.34%) eyes had got no change in visual acuity. 24 (16.55%) eyes had decreases in visual acuity. Visual acuity was 0.20±0.18 pre-injection and BCVA was 0.20±0.16 at the first day, 0.26±0.20 at the first month, 0.28±0.20 at the third month and 0.20±0.25 at the sixth month after injections. The mean IOP was 14.64±2.40 mmHg before injection and 30 (20.68%) eyes showed increase in intraocular pressure at the first month. Three (2.68%) eyes were treated with single antiglaucomatous therapy and 20 (13.79%) eyes were treated with combined therapy. By one eye (0.68%), retinal detachment due to retinal tear was observed. Eight eyes (5.5%) were in operation for cataract surgery.

Conclusion: Intravitreal injection of diabetic macular edema, provides anatomical recovery and improvement in visual acuity in the majority of patients which can be detected by OCT in the early period. Although Intravitreal injection may cause IOP elevation and cataract formation, as the most important complications, intravitreal laser treatment is a method which could be used in the treatment of refractory DME

Key Words: Diabetic macular edema, refractory, intravitreal, triamcinolone acetonide.

Giriş

Diyabetik retinopati erişkinlerde en önemli görme kaybı nedenlerinden biri olup, bu süreçten büyük oranda sorumlu olan patoloji diyabetik makulopatidir (1). Diyabetik

olgularda kan retina bariyerinin (KRB) bozulması ile birlikte bazal membrandaki değişiklikler ve perisit sayısındaki azalma, retina damarlarında geçirgenlik artışına neden olmakta ve çevre dokulara plazma sızarak diyabetik makula ödemi (DMÖ) gelişebilmektedir (2). DMÖ tedavisinde laser fotokoagülasyon (LFK) uygulanmakta ve erken tedavi ile olguların %50'sinde görme kayıpları engellenebilmektedir (3-4). LFK tedavisine rağmen gözlerin %15'inde DMÖ devam edebilmektedir (5). LFK tedavisinden fayda görmeyen hastalarda intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu uzunca bir süredir kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra son yıllarda intravitreal ranibizumab ve bevacizumab enjeksiyonu, intravitreal uzun salınımlı steroid implantları da kullanılabilir (6-8).

Intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ilk olarak 1979'da Machemer tarafından önerilmiş ve o günden beri hayvan modellerinde ve insanlar üzerinde araştırılmıştır (9). Bir kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonid (TA)'in deneysel olarak retina damarlarını ve KRB'ni stabilize ettiği, kapiller geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (10). Yapılan çalışmalarda kristalinize kortizonun insan retina dokusuna toksik olmadığı bildirilmektedir (11, 12). Kortikosteroidler, prostoglandinlerin üretildiği araşidonik asit yolunu inhibe ederek kistoid makula ödemi tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanlar iskiyeme karşı gelişen enflamatuvar cevabı azaltmasının yanı sıra (13), kalsiyum kanal blokajı yoluyla da ödemin çözülmesine yardımcı olmaktadır (14). Intravitreal steroidler vazoaaktif endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibisyonu, antienflamatuvar etki ve endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını iyileştirme yoluyla makula ödemi üzerine olumlu etkilerini göstermektedirler (15).

Bu çalışmanın amacı LFK tedavisine dirençli DMÖ'de intravitreal TA enjeksiyonu sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Fırat Üniversitesi tıp fakültesi göz hastalıkları kliniği retina biriminde Ocak 2008-Ocak 2012 yılları arasında takipli DMÖ bulunan, daha önce LFK tedavisi uygulanmış ancak yanıt alınamamış 98 hastanın 145 gözüne ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Hastaların hepsinde en az 3 ay önce fokal veya grid laser tedavisi uygulanmıştı. Göz içi basıncı (GİB) 21 mmHg üzerinde olan olgular, üveit, epiretinal membran, retinal ven ve ven dal tıkanıklığı ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu olanlar, fundus muayenesini güçleştirecek düzeyde kataraktı olanlar çalışma kapsamına dahil edilmedi. Çalışmada intravitreal enjeksiyonlar için triamsinolon asetonid (Kenacort AR, 40 mg, 1 mL ampul, Bristol Myers Squibb) kullanıldı. Hastalar uygulamaya öncesi bilgilendirilerek rıza ve onamları alındı. Olguların gözlerine proparakain hidroklorür (Alcaine %5, Alcon Pharmaceuticals, Couver, Belçika) damlatılıp topikal anestezi sağlandıktan sonra ameliyathanede 27 gauge iğne ile ve uygun sterilizasyon koşullarında limbusun 3-3.5 mm gerisinden alt temporalden 4 mg/0.1 mL TA intravitreal olarak enjekte edildi. Işık hissi takibi yapıldı ve ışık hissinin kaybolması hiçbir hastada gözlemlenmedi. Optik sinir perfüzyonu görüldü.

Enjeksiyondan 30 dakika sonra GİB değerleri ölçüldü. Gözler 24 saat antibiyotikli pomadla kapatıldı ve hastalara triamsinolon kristaloitlerinin arka kutuba çökmesini engellemek amacıyla ilk gece başları dik olacak şekilde yatmaları önerildi. Enjeksiyon sonrası yedi gün süre ile günde 4 kez olmak üzere antibiyotikli damla kullanıldı. İntravitreal TA enjeksiyonunun ertesi günü tüm hastalar kontrole çağırıldı. Biyomikroskopi ve indirekt oftalmoskopik muayene ile herhangi bir komplikasyon olup olmadığı araştırıldı. Hastalar gözlerinde ani ve beklenmedik görme azalması, ağrı, kızarıklık gibi şikayetlerin oluşması durumunda vakit kaybetmeden kliniğe başvurmaları konusunda uyarıldı. Hastalarda enjeksiyon öncesi ve sonrası düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) ve GİB ölçümleri yapıldı. Ön segment ve fundus muayeneleri yapılarak optik koherens tomografi (OKT) ve floresan anjiyografi (FA) bulguları incelendi. Hastaların enjeksiyon sonrası 1. gün, 1, 3 ve 6. ayda kontrolleri yapıldı. Takiplerde GİB 21 mmHg'nin üzerinde ölçülen hastalara topikal antiglokomatöz ilaç başlandı. Anatomik başarı, makula ödeminin OKT ve fundus muayenesinde kaybolması, makular çukurluğun gözlenmesi, FA'da sızıntısının izlenmemesi, sert eksüdaların azalması veya kaybolması olarak kabul edildi. Olguların fundus muayeneleri aynı uzman tarafından yapıldı, gereğinde ikinci bir hekimin fikri alınarak karara bağlandı. Bu çalışmanın verileri SPSS 12 programına yüklenildi. Bu çalışmada parametrik test kullanılması uygun görüldü. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov testi uygulanarak karar verildi. Tüm ölçüm değerleri aritmetik ortalamaya±standart sapma olarak verildi. Çalışmamızın verileri, tedavi öncesi ve sonrası GİB'ları, tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 59.60±12.6 (35-85 yıl), ortalama takip süresi 14.60±4.51 ay (6-48 ay) idi. Enjeksiyon uygulanan hastaların 45 (%31.03)'ünün psödo fak olduğu izlendi ve 100 (%68.96) hastanın fakik olduğu görüldü. Ayrıca 5 (%3.44) göz daha önce vitrektomi geçirmişti. Vakaların hepsinde FA ve OKT bulgularına göre DMÖ olduğu görüldü ve ilk olarak LFK tedavisi uygulandı, ancak LFK'dan sonraki ilk muayenede makular ödemin devam ettiği saptandı. Laser fotokoagülasyon uygulanmasını takiben en erken 3 ay sonra gözlere enjeksiyon uygulandı. Enjeksiyon sonrası ilk kontrolde 77 (%53.10) gözde görme keskinliğinde artış izlendi. 44 (%30.34) gözün görme keskinliğinde değişiklik olmadı. Görme keskinliği azalan göz sayısı ise 24 (%16.55) idi. Hastaların DEİGK, enjeksiyon öncesi Snellen eşeli ile 0.20±0.18 olup, görme keskinliğinde artış izlenen hastalarda enjeksiyonu takiben 1. gün 0.20±0.16, 1. ay 0.26±0.20, 3. ay 0.28±0.20 ve 6. ayda 0.20±0.25 idi. Görme keskinliğinde izlenen bu artış, enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki ilk 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı idi (P=0.001). Ancak 1. ve 3. aylar arasında DEİGK açısından istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmedi (P=0.12). Aynı zamanda 6. ayda DEİGK enjeksiyon öncesi ölçülen değerlere benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P=0.55).

Bununla birlikte enjeksiyon sonrası 1. aya göre 6. ayda DEİGK anlamlı olarak azalmıştı (P=0.03). Hastaların ortalama GİB değerleri enjeksiyon öncesinde 14.64±2.40 mmHg idi. Enjeksiyon sonrası 1. aydaki ölçümlerde ortalama GİB 18.3±3.01 mmHg olarak ölçüldü. Enjeksiyon öncesine kıyasla GİB değerlerinde 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (P=0,004). *Birinci ayda* 30 (%20.68) gözde GİB artışı mevcut idi. Bunlardan üç (%2.68) göze tek etken madde içeren, 20 (%13.79) göze kombine anti glokomatöz tedavi başlandı. Üçüncü aydaki ölçümlerde GİB'ları ortalama 16.51±3.08 mmHg olarak bulundu ve istatistiksel olarak enjeksiyon sonrası ilk aya göre anlamlı bir azalma olduğu görüldü (P=0.002). Altıncı ayda GİB ortalama olarak 15.87±2.62 mmHg olup enjeksiyon sonrası 3.ayda ölçülen değerlere benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P=0.65). Bir (%0.68) gözde retinal yırtık ve buna bağlı regmatojen retina dekolmanına gidış görüldü. Ayrıca 8 (%5.5) gözde intravitreal TA sonrası katarakt gelişmesi nedeniyle katarakt cerrahisi yapıldı. Katarakt cerrahisi yapılmış bu gözlerden beşi arka subkapsüler katarakt, üçü ise kortikonükleer katarakt idi. Hastaların kontrollerinde OKT ve FA görüntüleri alındı. OKT ve FA görüntüleri incelendiğinde gözlerden 85 (%58.62)'inde OKT'de makular kalınlıkta inceleme olduğu ve FA'da sızıntının kaybolduğu görüldü. Buna karşılık gözlerden 35 (%24.13)'inde makular kalınlıkta ve sızıntıda değişiklik görülmezken, 25 (%17.24) gözde OKT'de makular kalınlıkta artma, sıvıda artış ve FA'da sızıntıda artış izlendi. Diyabetik makular ödemin devam ettiği olgularda birden fazla intravitreal TA enjeksiyonu uygulandı. İkinci intravitreal TA enjeksiyonu uygulaması en erken 3 ay sonra yapıldı. Otuz gözde (%20.68) birden fazla enjeksiyon yapıldı ve en fazla bir göze 5 defa intravitreal TA enjeksiyonu yapıldı. Birden fazla IVTA enjeksiyonuna ihtiyaç duyan gözlerin dışında 13 gözde (%8.9) intravitreal anti VEGF enjeksiyonuna geçildi. Anti VEGF tercih edilen gözler vitreus hemorajisi geçirmiş veya FA'da retina veya optik disk başında neovaskülarizasyon izlenen gözlerdi.

Tablo 1. Enjeksiyon öncesi ve sonrası 1, 3, ve 6 aylardaki DEİGK ve GİB değişimi

Takip	DEİGK	GİB
Enjeksiyon öncesi	0,20±0,18	14.64±2.40 mmHg
Enjeksiyon sonrası 1.ay	0.26±0.20 ^a	18.30±3.01 mmHg*
Enjeksiyon sonrası 3.ay	0.28±0.20 ^b	16.51±3.08mmHg**
Enjeksiyon sonrası 6.ay	0.20±0.25 ^c	15.87±2.62 mmHg***

^a: Enjeksiyon sonrası 1. ayda enjeksiyon öncesine göre DEİGK'de istatistiksel olarak anlamlı artış vardı (P=0.001 ANOVA).

^b: Enjeksiyon sonrası 1. ve 3. aylardaki DEİGK'de istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (P=0.12 ANOVA).

^c: Enjeksiyon sonrası 6. aydaki DEİGK 1. aya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı (P=0.03 ANOVA).

*: Enjeksiyon sonrası 1. ayda enjeksiyon öncesine göre GİB'de istatistiksel olarak anlamlı artış vardı (P=0.004 ANOVA).

**: Enjeksiyon sonrası 3. ayda 1. aya göre GİB'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı (P=0.002 ANOVA).

***: Enjeksiyon sonrası 3. ay ve 6. ay arasında GİB'de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P=0.65 ANOVA).

Tablo 2. Anatomik, fonksiyonel değişim ve komplikasyon oranları

Değişim	Göz sayısı n (%)
DEİGK artışı	77 (%53.10)
GİB artışı	30 (%20.68)
Katarakt gelişimi	8 (%5.5)
Dekolman gelişimi	1 (%0.68)
Makuler kalınlıkta ve sızıntıda azalma	85 (%58.62)
Makuler kalınlıkta ve sızıntıda değişme yok	35 (%24.13)
Makuler kalınlıkta ve sızıntıda artış	25 (%17.24)

Tartışma

Diyabetik makular ödem diyabetik retinopati sürecinde görme düşüklüğünün en önemli nedenlerindedir. "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group" çalışma sonuçlarına göre makula diffüz olarak etkilenmedikçe retinadaki fokal vasküler sızıntılar için fokal LFK önerilmektedir (16). Diffüz makula ödeminde önerilen grid lazer tedavisi olguların yaklaşık %15 kadarında yetersiz kalmaktadır ve değişik yoğunluklarda fotokoagülasyon yapılmasına rağmen makula ödemi düzelmeyebilir ve yoğun LFK parasantral skotoma neden olabilmektedir. Dirençli bu olgularda intravitreal TA uygulaması olumlu cevap vermektedir (16-18). Gillies ve ark.'ının yaptığı bir çalışmada, dirençli DMÖ'ü bulunan hastalara intravitreal TA uygulanmış ve 2 yıllık takip sonuçları incelenmiştir. Makular kalınlığın ciddi düzeylerde azalması, DEİGK'nin artması sonucu DMÖ tedavisinde intravitreal TA'nın etkin bir tedavi yöntemi olduğu düşüncesini oluşturmuştur. Ayrıca çalışmalarında intravitreal TA enjeksiyonu sonrası oluşan katarakt ve glokom gibi yan etkilerin tedavi edilebilir olduğuna dikkat çekilmiştir (19, 20). Başka bir plasebo kontrollü çalışmada ise tedavi edilen gözlerin %55'inde (33 gözün 18'i) 5 veya daha fazla sıra artışı bulmuş, plasebo yapılan gözlerde ise bu oran %16 (32 gözün 5'i) olarak bulunmuştur ve TA tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (21).

Literatürde lazer tedavisi yapılmadan direk olarak intravitreal TA uygulanımı da mevcuttur. Nitekim Karaçorlu ve ark. (22) daha önceden LFK uygulanmamış diffüz DMÖ'ü olgulara 4 mg/0.1 ml IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve 3. ayda %66 ve 6. ayda %83.2 oranında görme keskinliğinde artış saptamışlardır.

Intravitreal TA enjeksiyonundan sonra görme keskinliklerindeki artış, enjeksiyondan sonraki yaklaşık 4 ile 6 aylardan itibaren azalmaktadır. Bu da TA'in vitre içinden kaybolma zamanı ile uyumlu görünmektedir. Beer ve ark. (23) yaptıkları çalışmada intravitreal TA enjeksiyonundan sonra ön kamaradan aldıkları humör aközdeki TA seviyelerini ölçmüşler ve bulunan değerlerden farmakokinetik parametreleri kullanarak vitredeki yarı ömrünü hesaplamışlardır. Vitrektomi yapılmamış olan gözlerde TA yarılanma zamanı 448±136 saat (18.6 gün) olarak bulunmuştur. İlacın 5 yarı ömür sonunda temizleneceği düşünülürse TA'nın yaklaşık 3 ay (93±28 gün) boyunca vitreden ölçülmesinin mümkün

olduğu bildirilmiştir. Vitrektomi geçirmiş gözlerde ise yarılanma süresi 3.2 gün olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada da EİDGK 3 ay boyunca artış göstermiştir. Ayrıca 4. aydan sonra TA etkisinin giderek azalması tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulmasını açıklamaktadır. Bununla beraber TA'nın sistemik dolaşıma geçiş oranını ve olası yan etki gösterebilecek dozda geçiş olup olmadığını araştırmak için Degenring ve ark. (24) 20-25 mg/0.1 mL IVTA enjeksiyonundan sonra serum TA seviyelerini incelemiştir. Bu çalışmada serumdaki enjeksiyon sonrası TA konsantrasyonu 0.065±0.21 µg/L bulunmuş ve enjeksiyon öncesi değerlerle aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Elde edilen sonuçlara göre intravitreal TA enjeksiyonunun sistemik yan etki yapmasının beklenmediği bildirilmiştir. Kliniğimizde takip ettiğimiz olgularda da enjeksiyon sonrası, enjeksiyona bağlı sistemik yan etki oluşmamıştır.

Diyabetik makular ödemin patogenezinde retinanın iskemik bölgelerinden salınan endojen faktörlerin kapiller geçirgenliği arttırdığı, bunun da ödeme yol açtığı düşünülmektedir. Kortikosteroidlerin araşidonik asit yolunu inhibe ederek, damar geçirgenliğini artırıcı etkisi bulunan prostaglandinlerin salınımını azalttığı bilinmektedir. Ayrıca kortikosteroidlerin damar geçirgenliğini arttırdığı bilinen VEGF salınımını da azalttığı düşünülmektedir (25). Buradan yola çıkıldığında ödemin gerilemesinde triamsinolonun antiinflamatuvar etkinliği, VEGF inhibisyonunun yanı sıra kan-retina bariyerinin yıkımının azaltılması ya da bozulmuş permeabilitenin azaltılması başlıca mekanizmalardır (10, 26).

Intravitreal triamsinolon uygulamasının beraberinde getirdiği GİB artışı, katarakt gelişim progresyonu ve endoftalmi riski gibi bir takım yan etkiler bulunmaktadır (27-29). GİB artış oranı literatürde %20-80 aralığında (28) değişmekle birlikte en sık rastlanan komplikasyon olarak bildirilmiştir (18, 30). Bizim bulgularımızda %20.68 oranla literatüre benzer niteliktedir. GİB artışı genellikle üçüncü hafta ile ikinci ay arası belirginleşmektedir ve çoğu tıbbi tedaviye olumlu yanıt vermektedir (31). GİB artışı ve hastanın cinsiyeti, refraksiyon kusuru, tedavi endikasyonu ve diabetes mellitus varlığı ile ilişkili olmadığı fakat genç hastalarda yaşı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28). Fakat bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bir gözüne yapılan IVTA enjeksiyonu sonrası GİB artışı görülen hastalarda diğer göze yapılan enjeksiyonda da GİB artışı olduğu ve daha önceden IVTA yapılan hastalarda tekrarlanan enjeksiyonlarda da GİB artışı olduğu görülmüştür. Daha önceden glokomu olan hastalar incelendiğinde ise %66.6 oranında GİB artışı bildirilmiş fakat bu hastalardaki artış ile diğer hastalar arasındaki artış arasında anlamlı fark bulunmamıştır (28). Olgularımızda da benzer duruma rastlanmıştır.

Intravitreal TA enjeksiyonları sonrası katarakt gelişimi de literatürde bildirilmiştir (32). Gillies ve ark. (33) yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmada TA enjeksiyonu sonrasında GİB artışı ile arka subkapsüler

katarakt gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Steroide bağlı GİB artışı olan grupta, basınç artışı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek oranda arka subkapsüler ve kortikal katarakt gelişimi bildirmişlerdir. GİB artışı ve nükleer katarakt gelişimi açısından iki grup arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Trabeküler ađ ve lenste GİB artışı ve katarakt gelişimini tetikleyen steroid reseptörleri bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca 11- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 gibi steroid metabolizmasında rol oynayan enzimlerin, trabeküler ađ ve lens epitelinde yoğun biçimde bulunduğu da bilinmektedir. Steroide bağlı GİB artışı ve katarakt gelişiminin patofizyolojisi tam olarak bilinmesede, bu çalışma sonuçlarına göre IVTA enjeksiyonu sonrasında göz içi basınç artışı olan gözlerde katarakt gelişim riskinin %50 oranında arttığı belirtilmiştir.

Moshfeghi ve ark. (34) yaptığı retrospektif çalışmada, 8 merkezde yapılan intravitreal TA enjeksiyonları sonrasındaki endoftalmi görülme sıklığı, risk faktörleri ve tedavi yöntemlerini değerlendirmiştir. Potansiyel predispozan risk faktörleri ise tip 2 Diabetes Mellitus, aynı flakondan birden fazla hastaya enjeksiyon, fonksiyonel bleb varlığı ve blefarit bildirilmiştir. Kliniğimizde, enjeksiyonların ameliyathane koşullarında ve steril ortamlarda yapılması, her hasta için ayrı flakon kullanılması, enjeksiyon öncesinde yapılan biomikroskopik muayene ile akut konjonktivit ve blefariti olan hastalara öncelikle tıbbi tedavi uygulanması sonucunda hiç endoftalmi vakası gözlemlenmemiştir. Ancak 1 hastada enjeksiyon sırasında hastanın ani şekilde gözünü ve başını çevirmesinden dolayı retinal yırtık ve takibinde regmatojen retina dekolmanı gözlemlenmiştir.

Diabetik makular ödem tedavisinde son yıllarda anti VEGF ajanların kullanımı artmıştır. Anti VEGF tedaviler ile başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen daha önce inme öyküsü olan, koroner arter hastalığı olan hastalarda anti VEGF ajanlardan kaçınılmaktadır. Ayrıca bevacizumabın intravitreal kullanımının endikasyon dışı olması, ranibizumabın maliyeti ve bu grup ilaçların sistemik yan etki potansiyelleri de göz önünde bulundurulduğunda DMÖ tedavisinde TA güvenilir bir tedavi yöntemidir. Özellikle psödofovakik hastalarda ve sistemik yan etki potansiyeli olanlarda tercih edilebilir.

Sonuç olarak; LFK'a cevap vermeyen DMÖ'de, intravitreal TA uygulamasının geçici bir süre için de olsa, gerek anatomik, gerekse görsel düzelme sağlayan, uygulaması kolay, maliyeti düşük, tekrarlanabilir ve komplikasyonları kabul edilebilir düzeyde olan bir tedavi yöntemi olduğu gözlenmiştir. Ancak esas patoloji tedavi edilmediği sürece, DMÖ'nin bu yolla kısa süreli kontrolünün uzun dönemli prognoza olumlu etki yapması beklenmemelidir. Asıl tedavi her zaman diyabetin kontrol altında tutulması ve kan şekeri regülasyonunun sağlanması ve hastanın yaşam şeklini, hastalığı doğrultusunda planlaması olması hatırlatılmalıdır.

Kaynaklar

1. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus Sempozyumu. İstanbul: 1997:9-18.
2. Bresnick GH. Diabetic macular edema: A review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-997.
3. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602.
4. Arsan AK, Beştaş H, Sargın M, Duman S. Diabetik makula ödeminde laser fotokoagülasyon uzun dönem görme keskinliği sonuçları. *MN Oftalmoloji* 1998; 5: 369-373.
5. Fong DS, Ferris FL, Davis MD, Chew EY. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 137-141.
6. Sharma A, Madhusudhan RJ, Nadahalli V, Damgude SA, Sundaramoorthy SK. Change in macular thickness in a case of refractory diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant in comparison to intravitreal bevacizumab: A case report. *Indian J Ophthalmol* 2012; 60: 234-235.
7. Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G, et al. Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012; 228: 117-122.
8. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. For the READ-2 Study Group. Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes Study: 3-Year Outcomes and the Need for Prolonged Frequent Treatment. *Arch Ophthalmol* 2012; 8: 1-7.
9. Jonas JB, Hayler JK, Sofker AP, Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 468-471.
10. 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.
11. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1064-1067.
12. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker SJ, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 247-248.
13. Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 511-519.
14. Sze PY, Iqbal Z. Glucocorticoid action on depolarizationdependent calcium influx in brain synaptosomes. *Neuroendocrinology* 1994; 59: 457-465.
15. Saatçi AO. Diabetik makulopatiye medikal tedavi. *Retina-Vitreus* 2004; 12: 267-270.
16. 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.
17. 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.
18. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-927.
19. Gillies MC, Sutter FKP, 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: 1533-1538.
20. Cumurcu T, Kılıç R, Ünal Erkorkmaz Ü. The effect of transtemon triamcinolone acetonide injection on intraocular pressure in diffuse diabetic macular edema. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2008; 25: 15-19.
21. Sutter FKP, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment. *Ophthalmology* 2004; 111: 2044-2049.
22. Karaçorlu M, Özdemir H, Karaçorlu S, et al. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular edema. *Eye* 2005; 19: 382-386.
23. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003; 110: 681-686.
24. Degenring RF, Jonas JB. Serum levels of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1142-1143.
25. 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.
26. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57-61.
27. 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.
28. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 24-27.
29. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 791-796.
30. 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: 218-224.
31. Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27: 431-432.

32. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Cataract surgery after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Eye* 2004; 18: 361-364.
33. Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, et al. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophtalmology* 2005; 112: 139-143.
34. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophtalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 791-96.