

# Diabetik Makula Ödemi Olan Olgularda Tek Doz İntravitreal Triamsinolonun Göz İçi Basıncına Etkisi

Abdullah Özkırış (\*), Cem Everekliođlu (\*), Özgür İlhan (\*\*), Kuddusi Erklıç (\*\*\*), Ertuđrul Mirza (\*\*\*), Hakkı Dođan (\*\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Diabetik makula ödemi olan olgularda 8 mg/0.2 ml intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunun göz içi basıncı (GİB) üzerine etkilerinin incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Diabetik makula ödemi tanısı konan, yaş ortalaması: 57.8±12.6 yıl olan 33 hastanın 33 gözü çalışma kapsamına alındı. Tüm olgularda, 8 mg/0.2 ml intravitreal triamsinolon enjeksiyonu öncesi ve sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve son takiplerinde GİB'ları aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi ve analizi için varyans analizi, post-ANOVA test olarak Tukey ve Dunnnett testleri kullanıldı.

**Bulgular:** İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu öncesi ortalama GİB değerleri; 13.1±3.6 mmHg iken tedavi sonrası 1. günde 15.5±4.5 mmHg, 1. haftada 15.9±5.4 mmHg, 1. ayda 17.7±4.4 mmHg, 2. ayda 17.0±4.1 mmHg, 3. ayda 16.3±3.4 mmHg ve son takip kontrollerinde 15.4±2.8 mmHg idi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası kontrollerinde saptanan GİB değerleri farkı istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi (P>.001). Enjeksiyon sonrası olguların ortalama GİB artışı, maksimum %35.1 idi ve 1. ayda gözlendi. Takip muayenelerinde toplam 7 gözde (%21.2) GİB değerleri 21 mmHg'in üzerine çıktı. Son kontrollerinde 3 gözde GİB'ı medikal tedavi ile kontrol altına alınırken bu olguların ikisinde enjeksiyon öncesi primer açık açılı glokom (PA-AG) mevcuttu.

**Sonuç:** 8 mg/0.2 ml intravitreal triamsinolon enjeksiyonu sonrası gözlerin yaklaşık %20'sinde GİB yükselmesi saptanabilmekte ve antiglokomatöz tedavi ile GİB'ı normal sınırlara çekilebilmektedir. Ancak primer açık açılı glokomu olan olgularda optik sinir başı hasarına sebep olmamak için hastaların sıkı şekilde takibi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu, diabetik makula ödemi, göz içi basıncı.

## SUMMARY

### The Effect of Single Dose Intravitreal Triamcinolone Injection on Intraocular Pressures in Patients with Diabetic Macular Edema

**Purpose:** To investigate the effect of 8 mg/0.2 ml intravitreal triamcinolone acetate injection on intraocular pressures (IOP) in patients with diabetic macular edema.

(\*) Yard. Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.

(\*\*) As. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.

(\*\*\*) Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD.

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Abdullah Özkırış, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, TR-38039, Kayseri E-posta: aozkiris@erciyes.edu.tr

Mecmuaya Geliş Tarihi: 04.07.2003

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 03.01.2005

Kabul Tarihi: 24.03.2005

**Materials-Methods:** Thirty-three eyes of 33 patients (mean age: 57.8±12.6 years) with diabetic macular edema were included in the study. In all eyes, intraocular pressures were measured with applanation tonometer before and at the first day, first week, first month, second months, third months and at the last visits after intravitreal injection of 8 mg/0.2 ml triamcinolone. Data were evaluated and analyzed with variance analysis, post-ANOVA Tukey and Dunnett tests.

**Results:** Mean IOPs before and after intravitreal triamcinolone injection at the 1. day, 1. week, 1. month, 2. months, 3. months and at the last visits were 13.1±3.6 mmHg, 15.5±4.5 mmHg, 15.9±5.4 mmHg, 17.7±4.4 mmHg, 17.0±4.1 mmHg, 16.3±3.4 mmHg, 15.4±2.8 mmHg, respectively. IOPs determined at the control examinations after injection were statistically significant when compared with pretreatment values ( $P>.001$ ). Mean IOPs increased maximally by 35.1% at the first month after injection. A rise in IOP to values higher than 21 mmHg was observed in 7 eyes. At the last visits, 3 eyes required antiglaucomatous medication to control IOP, but two of them had diagnosis of primary open angle glaucoma (POAG) before injection.

**Conclusion:** An IOP elevation can be observed in about 20% of eyes after intravitreal injections of 8 mg/0.2 ml of triamcinolone acetate and IOPs could be lowered to normal range with antiglaucoma medication. But the patients with POAG should be followed-up closely to avoid optic nerve head damage.

**Key Words:** Intravitreal triamcinolone injection, diabetic macular edema, intraocular pressure.

## GİRİŞ

Diabetik makula ödemi; genellikle geridönüşümsüz, ilerleyici ve ciddi görme kaybı ile karakterize olup diabetik hastaların yaklaşık %30'unda rastlanmakta ve nadiren kendiliğinden gerileyebilmektedir (1-3). Makula ödemi klinik olarak anlamlı olduğunda tedavi endikasyonu doğmakta ve tedavide genellikle grid veya direkt laser fotokoagülasyon uygulanmaktadır (4,5). Laser tedavisi gören gözlerin yaklaşık %12'sinde tedaviye rağmen tedrici görme kaybı devam edebilmektedir (6).

Son zamanlarda, yaygın makula ödemi olan ve laser tedavisine cevap vermeyen olgularda intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun oldukça başarılı olduğu ve makula ödemi önemli derecede azalttığı bildirilmektedir (7-9). Bununla birlikte kortikosteroidlerin GİB yükselmesine yol açarak ikincil kronik açık açılı glokoma ve katarakta neden olmaları bilinen yan etkileridir.

Bu çalışmada, diabetik makula ödemi nedeni ile intravitreal 8 mg/0.2 ml triamsinolon asetonid enjeksiyonu uygulanan olgularda saptanan GİB değişiklikleri irdelenmiştir.

## GEREÇ-YÖNTEM

Fakültemiz Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Polikliniğine diabetik retinopati kontrol muayenesi için başvuran, yapılan muayene ve tetkikleri sonucunda makula ödemi tanısı konan ve önceden herhangi bir tedavi uygulanmamış olan 33 hastanın 33 gözü çalışma

kapsamına alınarak prospektif olarak incelendi. Olguların 13'ü erkek, 20'si bayan olup yaşları 43-72 arasında değişmekte idi (Tablo 1). İki olgu PAAG tanısı ile tıbbi tedavi alırken, tüm olguların GİB'leri 21 mmHg'nin altında idi. Daha önceden steroid kullanımı sonrası GİB'i yükselmesi hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olgularda intravitreal triamsinolon enjeksiyonu öncesi slit-lamp biomikroskopi, GİB ölçümü ve fundus muayenesini içeren tam göz muayenesi yapıldı. GİB'leri applanasyon tonometresi ile, diabetik makula ödemi tanısını Goldmann'ın üç aynalı kontakt lensi, FFA ve HRT II ile yapıldı.

Tüm olgularda topikal anestezi altında parasentez yapıldıktan sonra 8 mg/0.2 ml triamsinolon asetonid alt temporal bölgeden psödo-fak gözlerde limbustan 3.5 mm, fakik gözlerde 4 mm'den intravitreal olarak enjekte edildi. Suspansiyon lokalizasyonu ve optik sinir başı kan akımını incelemek için indirekt oftalmoskopi uygulandı. Olguların GİB'leri, intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve son takiplerinde ölçüldü. Bulguların istatistiksel analizi, varyans analizi ve post-ANOVA Tukey ve Dunnett testleri kullanılarak yapıldı.

## SONUÇLAR

Olguların genel özellikleri Tablo 1'de sunulmuş olup ortalama takip süresi 3.8±0.9 ay idi. Hastaların

18'inde nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR), 15'inde proliferatif diabetik retinopati (PDR) mevcut iken ortalama diabet süresi  $11.3 \pm 6.4$  yıl idi. Enjeksiyon öncesi ortalama GİB değerleri  $13.1 \pm 3.6$  mmHg olup tedavi sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve son takip kontrollerinde saptanan ortalama GİB'ları Tablo 2'de gösterilmiştir. Enjeksiyon öncesi ile sonrası kontrollerinde saptanan GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi ( $P < .001$ ). Enjeksiyon sonrası ortalama GİB değışikliği, başlangıç değerlerine göre 1. gün %18.3, 1. hafta %21.3, 1. ay %35.1, 2. ay %29.7, 3. ay %24.4 ve son kontrolde %17.5 artmış olarak saptandı. Birinci ve ikinci ayda saptanan ortalama GİB değerleri, 1. gün, 1. hafta ve son kontrol muayenesinde saptanan GİB değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $P < .05$ ). Enjeksiyon sonrası 7 gözde (%21.2) GİB değerleri 21 mmHg'in üzerinde idi, son kontrollerinde ise 3 gözde tıbbi tedavi, diğerlerinde ise tedavi uygulanmaksızın GİB'ları 21 mmHg'nin altında idi. Tıbbi tedavi uygulanan 3 gözün ikisinde enjeksiyon öncesi kronik açık açılı glokom mevcut idi ve GİB'ları tıbbi tedavi ile 16 mmHg ve 18 mmHg idi. Bu olgulardan birinde enjeksiyon sonrası 1. haftada GİB'ı 36 mmHg, diğer olguda ise 1. ayda 26 mmHg saptanması üzerine ek ilaç tedavisi uygulanarak GİB'ları kontrol altına alındı. 11 gözde enjeksiyon sonrası GİB artışı, başlangıç GİB'ı değerinin %20'sinin altında idi. En yüksek GİB değeri, 4 gözde 1. günde, 2 gözde 1. haftada, 12 gözde 1. ayda, 13 gözde 2. ayda, 2 gözde ise 3. ayda saptandı. Olguların %75.7'inde GİB yükselmesi 1. ve 2. aylarda saptanmış olup 3. ay sonrası GİB değerlerinin düşme eğiliminde olduğu gözlendi.

## TARTIŞMA

Diabetik makula ödemi, damar geçirgenliğinin artısına bağlı retinanın altında ve içinde sıvı birikimi ile karakterlidir. Vasküler yataktan sızma, mikroanevrizmalara bağlı fokal ya da kan-retina bariyerinin harabiyetine bağlı olarak yaygın olabilir (9-12). Fokal makula ödemi tedavisinde laser fotokoagülasyon oldukça etkili olmakla birlikte, diffüz makula ödemli gözlerde tedavinin prognozu daha kötüdür (13-14). Kan-retina bariyerinin bozulmasında iskemik retinanın salgılamış olduğu permeabilite faktörlerinin rolü büyüktür. Damar geçirgenliğini arttıran mediatörlerden biri de prostaglandinlerdir. Kortikosteroidler arasıdonik asit yolunu inhibe ederek prostaglandin sentezini bloke etmekte, dolayısı ile enflamasyonu azaltmakta, fibroblast proliferasyonunu ve granülasyon dokusu oluşumunu inhibe etmekte, aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini azaltarak vasküler yapıyı stabil hale getirmektedir (15).

Triamsinolon asetonid, kortikosteroid süspansiyonu olup özellikle üveite bağlı kistoid makula ödemi tedavisinde perioküler enjeksiyon olarak uzun zamandır kullanılmaktadır (16). Son zamanlarda ise retina damar hastalıklarına özellikle diabetes mellitus ve retina ven dal tıkanıklıklarına ikincil gelişen makula ödemi tedavisinde, kronik enflamasyonlarda, retina ve koroid neovaskülarizasyonunun ve proliferatif vitreoretinopatinin tedavisinde kullanılmakta olup oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir (17-20).

Suda çözünebilir kortikosteroidler intravitreal uygulama sonrası 24 saat içinde gözden elimine olurken, kristalin formu olan triamsinolonun yarılanma zamanı

Tablo 1. Olgularımızın genel özellikleri

Göz Sayısı (n)	Cinsiyet	Ort. yaş (yıl)	Diabet süresi	Ort. takip süresi
33; 19 sağ, 14 sol	13 E, 20 K	$57.8 \pm 12.6$ (43-72 arası)	$11.3 \pm 6.4$ yıl	$3.8 \pm 0.9$ ay

Tablo 2. Olguların intravitreal triamsinolon enjeksiyonu öncesi ve sonrası ortalama GİB değerleri

	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası					
		1. gün	1. hafta	1. ay	2. ay	3. ay	Son kontrol
Ort. GİB (mmHg)	$13.1 \pm 3.6$	$15.5 \pm 4.5$	$15.9 \pm 5.4$	$17.7 \pm 4.4$	$17.0 \pm 4.1$	$16.3 \pm 3.4$	$15.4 \pm 2.8$
Minimum (mmHg)	6	7	8	9	6	9	9
Maksimum (mmHg)	22	25	36	26	24	22	20

yaklaşık 18 gün sürmekte ve gözden eliminasyon süresi ortalama 2-3 ayı bulmaktadır (21). Yapılan tavşan çalışmalarında triamsinolon kristallerinin 23-41 güne kadar indirekt oftalmoskopi ile görülebildiği bildirilmiştir (22). Bununla birlikte, kortikosteroidlerin uzun süreli topikal veya sistemik kullanımına bağlı katarakt veya ikincil açık açılı glokom gelişimi özellikle steroid duyarlılığı olan olgularda daha sık olarak gözlenmektedir (23).

Jonas ve ark.ları, intravitreal triamsinolon sonrası GİB değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında, olgularının %52'inde göz içi basıncının 21 mmHg'ın üzerine çıktığını bildirmişlerdir (24). Bu çalışmada yazarlar tüm olgularda 25 mg triamsinolon kullanmış olup maksimum GİB yükselmesini %51.5 olarak saptamışlardır. Martidis ve ark.ları ise 4mg triamcinolone kullandıkları çalışmalarında 1., 3., ve 6. ayda ortalama GİB artışını sırası ile %45, %20 ve %13 olarak bildirmişlerdir (8). Yaşa bağlı eksüdatif makula dejeneransı nedeni ile intravitreal triamcinolone uygulanan bir çalışmada ise, %14 olguda tedavi gerektiren GİB artışı gözlenmiştir (19). Conway ve ark.ları, olguların başlangıç ve son muayenelerindeki antiglokomatöz ilaç kullanımı arasında değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (18). Biz, çalışmamızda 8 mg/0.2 ml triamsinolonu intravitreal olarak enjekte ettik ve bulgular bölümünde bahsettiğimiz gibi en fazla 7 gözde (%21.2) 21 mmHg'nın üzerinde GİB yükselmesi saptadık. Özellikle GİB'nin en sık olarak 1. ve 2. aylar arasında yükseldiğini ve 3. aydan sonra düşme eğilimine girdiğini gözlemledik. Bu bulgu, muhtemelen intravitreal triamsinolonun 2-3 aydan sonra gözden elimine olması ile uyumlu idi. Bizim çalışmamızda, tüm gözlerde GİB'ı medikal tedavi ile kontrol altına alınabildiği halde, Jonas ve ark. larının çalışmasında bir olguda tıbbi tedavinin yeterli olmaması üzerine filtran cerrahi uygulanmıştır. Üç olgumuzda enjeksiyon sonrası GİB kontrolü için tıbbi tedavi sürmekte olup iki olgu daha önceden kronik açık açılı glokom tanısı ile tedavi altında idi. Biz kendi olgularımızda 8 mg triamsinolon uygulaması sonrasında hem görme keskinliğinde artış hem de makula ödeminde önemli derecede azalma saptadık. Bu nedenle 8 mg triamsinolon tedavisinin makula ödemi tedavisinde yeterli olduğunu, Jonas ve ark. larının uyguladıkları 25 mg dozun yüksek olduğunu ve çalışmalarında saptadıkları fazla GİB yükselmesinin, yüksek doza bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, diabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon enjeksiyonu görme keskinliği artışı ve makula ödemi azalmasında oldukça başarılı olmaktadır. 8 mg triamsinolon kullanımı sonrası bir miktar GİB yükselmesi saptanmakla birlikte, genel olarak ciddi GİB yükselmeleri görülmemektedir. Bununla birlikte özellikle daha önceden primer açık açılı glokomu

ve steroid duyarlılığı olan hastaların dikkatli ve düzenli takibi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Klein R, Moss SE, Klein BE, Gutierrez P, Mangione CM: The NEI-VFQ-25 in people with long-term type 1 diabetes mellitus: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:733-40.
2. Goebel W, Kretzchmar-Gross T: Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina.* 2002;22:759-67.
3. Lobo CL, Bernardes RC, de Abreu JR, Cunha-Vaz JG: One-year follow-up of blood-retinal barrier and retinal thickness alterations in patients with type 2 diabetes mellitus and mild nonproliferative retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1469-74.
4. Arsan AK, Beştaş H, Sargın M, Duman S: Diabetik makula ödeminde modifiye grid fotokoagülasyon uzun dönem görme keskinliği sonuçları. *MN Oftalmoloji.* 1998;5:369-73.
5. Ünal M, Akman A, Yaylalı V, Sönmez M, Acar S: Diffüz diabetik makula ödeminde laser fotokoagülasyon ve asetatolamid + etkinliğinin karşılaştırılması. *T Oft Gaz.* 1999;29: 470-74.
6. 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;127:137-41.
7. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF: Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:57-61.
8. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2002;109:920-7.
9. Jonas JB, Sofker A: Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:425-7.
10. Pelzek C, Lim JJ: Diabetic macular edema: review and update. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002;15:555-63.
11. Aiello LP: The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47:S263-9.
12. Klein R: Prevention of visual loss from diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:S246-52.
13. Guyot-Argenton C, Bernard JA, Favard C, Slama G, Renard G: Grid photocoagulation for focal diabetic macular edema with focal leaks and hard exudates involving the peri-foveal area. *Doc Ophthalmol.* 1999;97:421-5.
14. Bailey CC, Sparrow JM, Grey RH, Cheng H: The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. III. Clinical outcomes. *Eye.* 1999;13:151-9.
15. Amsterdam A, Tajima K, Sasson R: Cell-specific regulation of apoptosis by glucocorticoids: implication to their

- anti-inflammatory action. *Biochem Pharmacol.* 2002; 64: 843-50.
16. Bui Quoc E, Bodaghi B, Adam R, Burtin T, Cassoux N, Dreifuss S, Fardeau C, Le Hoang P: Intraocular pressure elevation after subtenon injection of triamcinolone acetonide during uveitis. *J Fr Ophtalmol.* 2002;25:1048-56.
  17. Degenring RF, Jonas JB: Intravitreal injection of triamcinolone acetonide as treatment for chronic uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:361.
  18. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA: Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:27-33.
  19. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2000;20:244-50.
  20. Benhamou N, Massin P, Haouchine B, Audren F, Tadayoni R, Gaudric A: Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:246-9.
  21. Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, Kubicek MF: Clearance of triamcinolone from vitreous. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1567-69.
  22. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB, Miller M: Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology.* 2003;110:681-6.
  23. McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H: Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf.* 2002;25:33-55.
  24. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R: Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:24-7.