

Dr. Öğr. Gör. Hasan Burhanettin KAPTI
Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma
Hastanesi Göz Kliniği

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:

Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma
Hastanesi Göz Kliniği - Ordu

Tel/phone: +90 505 577 3365
E-mail: burhaneddink@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Diyabetik makula ödemi;
intravitreal triamsinolon;
santral makula kalınlığı;
göz içi basınç artışı; görme
keskinliği

Keywords:

Triamcinolone acetoneid;
intravitreal injection; diabe-
tic macular edema; central
macular thickness; visual
acuity

Geliş Tarihi - Received

15/09/2018

Kabul Tarihi - Accepted

23/10/2018

Diyabetik Makular Ödemde İntravitreal Triamsinolon Enjeksiyonunun Klinik Sonuçları

Clinical Results Of Intravitreal Triamcinolone Injection In Diabetic Macular Edema

Öz

Amaç: Diyabetik makula ödemi(DMÖ) tedavisi için intravitreal triamsinolon(İVTA) uygulanan hastalarda tedavinin etkinliğinin ve klinik sonuçlarının optical coherence tomography(OCT) ile değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler: Diffüz DMÖ olan 20 hastanın 23 gözüne 4 mg. triamsinolon enjekte edildi. Olguların preoperatif santral makula kalınlığı(SMK), postop 1.ay ve 3.ay SMK bulguları OCT ile karşılaştırıldı.postoperatif vizyon ve göz içi basınç artışı kaydedildi. Hastaların takip süresi 3 aydı.

Bulgular: 20 hastanın 11 i kadın 9 u erkek olup yaş ortalamaları 67,45 idi. Preop ortalama SMK 687±171 mikrondu. Postop ortalama SMK 1. ayda 422±134 mikron, 3.ayda 375±163 mikron bulundu. Tedavi uygulanan gözlerde görme keskinliği ortalaması preop 0,23±0,25 snellen sırasıyken postop 1. ayda 0,29±0,24, 3.ayda 0,34±0,26 bulundu. SMK azalması ilk ayda çok belirgindi.(p<0,05) Buna paralel görme keskinliğinde artış 1. ayda anlamlıydı.(p=0,012) 3.ayda istatistiksel olarak anlamsız bulundu. İVTA sonrası GİB >21 mmhg % 26 oranında tespit edilmiştir. GİB artışı görülen tüm gözler medikal tedaviye cevap vermiştir.

Tartışma ve Sonuç: Diyabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon enjeksiyonu makula kalınlığında belirgin azalmaya yol açmaktadır. Çalışmamızda makula kalınlığındaki bu azalma erken dönemde çok belirgindi(postop 1.ay). Görme keskinliğinde ise 1.ayda anlamlı artış saptandı.

Abstract

Aim: To evaluate to the efficacy of intravitreal triamcinolone acetoneid injection in patient with diffuse diabetic macular edema, clinical results and OCT(Optical coherence tomography) findings.

Materials and Methods: 23 eye of 20 patients with diffuse diabetic macular edema received an intravitreal injection of 4mg triamcinolone acetoneid. Preoperative central macular thickness compared with findings in the postoperative first month and third

month by using spectral OCT. Postoperative and preoperative visual acuity and intraocular pressure were noted. Follow-up period was three months.

Results: The mean preoperative central macular thickness was measured 687 ± 171 microns. The first postoperative month, mean central macular thickness was measured 422 ± 134 microns. The third postoperative month, mean central macular thickness was measured 375 ± 163 microns. Mean visual acuity was measured as $0,23\pm 0,25$, $0,29\pm 0,24$ and $0,34\pm 0,26$ lines at the preoperative, postoperative first month and third month. Reduction in central macular thickness was very obvious the first month. Significant increase visual acuity seen in the first postoperative month. After intravitreal injection of triamcinolone acetonid patients with intraocular pressure exceeding 21 mmhg were % 26. Intraocular pressure controlled by topical medication.

Giriş

Diabetes mellitus(DM) endojen insülinin yetersizliği veya periferik etkisinin yetersiz olması sonucu ortaya çıkan, en sık görülen metabolik hastalıktır. Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklar gözler, böbrek, sinir ve kan damarları gibibir çok dokuda hasara neden olmaktadır. İnsülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı ile diyabet hastalarının yaşam sürelerinin uzaması diyabete bağlı görülen komplikasyonların görülme sıklığını artırmıştır (1).

Diyabetik retinopati erişkinlerdeki en önemli görme kaybı nedenlerinden biridir. Bunun başlıca nedeni de makula ödemi. Diyabetik retinopati retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerlerini ve venüllerini tutan bir mikroanjyopati tablosudur. Makula ödemi makula bölgesinde intraretinal ekstrasellüler alanda sıvı birikimi sonucu oluşur (2,3).

Kortikosteroidler, prostoglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araşidonik asit yolunu inhibe ederek etki göstermektedirler. Ayrıca vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen vasküler endotelial growth faktör(VEGF) üretimini de azaltmaktadır. Bir kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonidin deneysel olarak retinal damarlar ve kan-retina bariyerini stabilize ettiği, kapiller geçirgenliği azalttığı gösterilmiştir. Triamsinolon asetonidin intravitreal enjeksiyonu ile maksimum biyoyararlanımla etki etmesi sağlanmaktadır. Triamsinolon asetonid kistoid makula ödeminin tedavisinde enjeksiyon tarzında lokal olarak kullanılmaktadır (4,5,6).

Bu çalışmanın amacı; diffüz diyabetik makula ödemi olan gözlerde 0,1 ml/4 mg intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonunun görme keskinliği ve makula kalınlığı üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulundan 26.06.2009

tarihinde (O/2009-09) alınan izinle gönüllü hastalarda çalışmaya başlandı.

Haziran 2009- Nisan 2010 tarihleri arasında diyabetik retinopati tanısıyla retina polikliniğimizce takip edilen 20 hastanın 23 gözü incelendi. Diyabetik makular ödem(DMÖ) tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Katarakt ve korneal opasite gibi fundusun iyi değerlendirilemediği olgular, son 6 ay içinde katarakt cerrahisi geçiren, YAG lazer kapsülotomi ve panretinal fotokoagülasyon yapılan, kontrolsüz diyabet, glokom ve hipertansiyonu olan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde her hastadan yazılı onam alındı.

Preoperatif dönemde olguların sistemik ve oftalmolojik hikayeleri alındı. Snellen eşeline göre görme keskinlikleri ve pneumotonometre ile göz içi basınçları ölçüldü. Biyomikroskopik ön segment muayeneleri yapıldı. Arka segment 78 D nonkontakt lens kullanılarak biyomikroskopi ile incelendi ve bulgular kaydedildi. Tüm hastaların Optical coherence tomography(OCT) ile makula kalınlıkları ölçüldü.

İntravitreal Triamsinolon Asetonid Uygulaması

İşlem ameliyathanede ve steril şartlarda aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Enjeksiyon yapılacak göze topikal anestezi uygulandı. Cilt antisepsisi yapıldı ve hasta üzeri örtüldü. Blefarosta takıldı ve % 5 lik povidon-iyodin konjonktivaya damlatıldı. Pseudofakik hastalarda limbustan 3.5 mm, fakik hastalarda 4 mm uzakta olacak şekilde üst temporal kadrandan 4mg/0.1 ml triamsinolon asetonid(Kenakort A, 40 mg/ml ampul) insülin enjektörü ile vitreus içine enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitrenin geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk uçlu aplikatör ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı. Enjeksiyondan hemen sonra indirekt oftalmoskopi ile süspansiyonun vitreus içindeki dağılımı ve optik sinir başının perfüzyonu kontrol edildi. Enjeksiyondan 15 dak. Sonra hastalar tekrar kontrol edildi ve bir hafta boyunca kullanılmak üzere topikal antibiyotik damla önerildi ve pomat ile kapatıldı. Enjeksiyon sonrası 1. gün, 1. hafta, 1.ay ve 3.ay olmak üzere olgular kontrole çağrıldı. Bu dönemlerde ölçülen GİB leri kaydedildi. 21 mmhg üzerine medikal tedavi başlandı. 1. ve 3.ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri alındı, postoperatif komplikasyonlar kaydedildi. Fundus muayenesi ve OCT ile makula kalınlık ölçümleri yapıldı. Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası görme keskinlikleri, makula kalınlıkları karşılaştırıldı. Göz içi basınç değişiklikleri ve komplikasyonlar irdelendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 11.0 istatistik paket programı, karşılaştırmalarda paired-t testi kullanıldı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 11'i (% 55) kadın, 9'u (%45) erkek, toplam 20 hastanın 23 gözü dahil edildi. Yaşları 53 ile 82 arasında (ortalama 67.45) idi. Hastaların ortalama açlık kan şekerleri 150mg/dl idi. Takip süresi 3 aydı.

13 (%56.55) gözde nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR), 10 (% 43.45) gözde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) bulguları mevcuttu. Enjeksiyondan en az 6 ay önce 9 göze grid, 7 göze panretinal fotokoagülasyon uygulanmış ve 7 göze herhangi bir girişim yapılmamıştı.

Preoperatif, 1. ay ve 3. ayda Snellen eşeline göre görme keskinlikleri kaydedildi. Gözlerin preoperatif, 1. ve 3. aylarda yapılan düzeltilmiş görme keskinliği ölçümleri sırasıyla ortalama 0,23±0,25; 0,29±0,24 ve 0,34±0,26 olarak ölçüldü.

Tablo 1. Preoperatif görme keskinliği ve postoperatif 1 .ay görme keskinliğinin karşılaştırması

Preop GK	Postop 1.ay GK	N	P*
0,23±0,25	0,29±0,25	23	0,012

*Paired samples test

GK: Görme keskinliği

Preoperatif görme keskinliği ile postoperatif 1.ay görme keskinliği karşılaştırıldığı zaman öncesinde 0,23±0,25 olan GK, postoperatif 1.ayda 0,29±0,24 olarak tespit edilmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,012<0,05)

Tablo 2. Preoperatif görme keskinliği ve postoperatif 3.ay görme keskinliğinin karşılaştırması

Preop GK	Postop 3.ay GK	N	P*
0,23±0,25	0,34±0,26	23	0,016

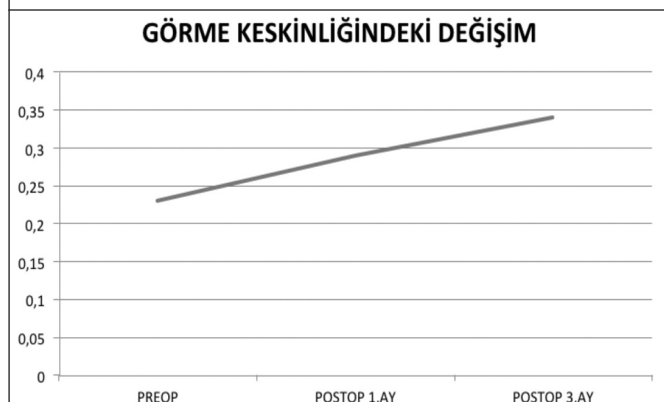
*Paired Samples Test

GK: Görme keskinliği

Preoperatif görme keskinliği ile postoperatif 3.ay görme keskinliği karşılaştırıldığı zaman öncesinde 0,23±0,25 olan GK, postoperatif 3.ayda 0,34±0,26 olarak tespit edilmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,016<0,05)

Görme keskinliğindeki 3 aylık değişim şekil 1 de gösterilmiştir.

Şekil 1. Görme keskinliğindeki 3 aylık değişim grafiği



Tablo 3. Preoperatif GİB ile postoperatif 3.ay GİB karşılaştırılması

Preop GİB	Postop 3.ay GİB	N	P*
16,7±2,17	18,8±3,60	23	0,003

*Paired sample test

GİB: Göz içi basıncı

Preoperatif GİB ile postoperatif 3.ay GİB karşılaştırıldığı zaman öncesinde 16,7±2,17 olan GİB, postoperatif 3.ayda 18,8±3,60 mmhg olarak tespit edilmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,003<0,05)

Tablo 4. Preoperatif MK ile postoperatif 1. ay MK karşılaştırılması

Preop MK	Postop 1.ay MK	N	P*
687±171	422±134	3	<0,05

*Paired sample test

MK: Makula kalınlığı

Tablo 5. Preoperatif MK ile postoperatif 3 .ay MK karşılaştırılması

Preop MK	Postop 3.ay MK	N	P*
687±171	375±163	23	<0,05

*Paired sample test

MK: Makula kalınlığı

Tablo 5. Postoperatif 1 ay MK ile postoperatif 3 .ay MK karşılaştırılması

Postop 1.ay MK	Postop 3.ay MK	N	P*
422±134	375±163	23	>0,05

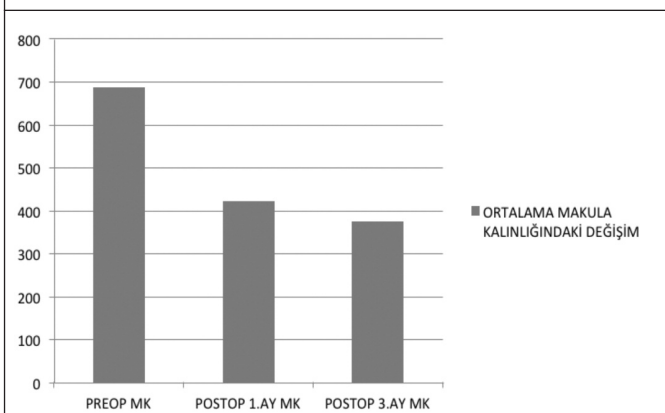
*Paired sample test

MK: Makula kalınlığı

Hastaların makula kalınlıkları OCT ile değerlendirilmiştir. Pre operatif makula kalınlığı ile postoperatif 1. ay makula kalınlıkları sırasıyla 687±171µ, 422±134µ bulunmuştur. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0,05) postop 3.ay makula kalınlığı ise 375±163µ idi. Preoperatif makula kalınlığı ile karşılaştırıldığında 3.aydaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0,05)

1.ay makula kalınlığı (422±134) ile 3 .ay makula kalınlığı (375±163) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (p>0,05)

Şekil 2. Ortalama makula kalınlığındaki değişim



Tartışma

Kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluk gözler, böbrekler, sinir ve kan damarları gibi bir çok dokuda hasara neden olmaktadır. İnsülin ve oral antidiyabetiklerin kullanımı ile diyabet hastalarının yaşam süresinin uzaması diyabete bağlı görülen komplikasyonların görülme sıklığını artırmıştır (1).

Diyabetik retinopati erişkinlerdeki en önemli görme kaybı nedenlerinden birisidir. Bunun başlıca nedeni de makula ödemidir. Diyabetik retinopati retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerlerini ve venüllerini tutan bir mikroanjyopati tablosudur. Makula ödemi makula bölgesinde intraretinal ekstrasellüler alanda sıvı birikimi sonucu oluşur (2,3).

DMÖ de vasküler sızıntının neden olduğu intraretinal ve subretinal sıvı birikimleri görülür. Retinal vasküler sızıntı bir mikroanevrizmadan fokal olarak gelişebildiği gibi daha geniş bir kan-retina bariyeri yıkımı sonucu diffüz şekilde ortaya çıkabilmektedir (7,8). Fokal ödemlerde lazer fotokoagülasyon tedavisini etkinliği gösterilmişse de diffüz makula ödemi lazer fotokoagülasyon tedavisinin prognozunu iyi olmadığını belirten yayınlar da vardır (9,10).

Yapılan çalışmalarda diffüz MÖ tanısı konmuş hastalarda İVTA eneksiyonu sonrası görme keskinliğinde artış olduğu bildirilmiştir (11). Martidis ve ark. öncesinde en az iki kez lazer tedavisi uygulanmasına rağmen başarı elde edilemeyen DMÖ li olguya 4 mg İVTA enjekte etmiş ve OCT de 1.ayda %55, 3.ayda % 57,5 ve 6.ayda %38 makula kalınlığında azalma belirlemişlerdir. Görme keskinliği ise 1.ayda 2.4, 3.ayda 2.4, ve 6.ayda ise 1.3 snellen sırası artmıştır. 6.ayın sonunda 8 gözün 3 üne (%37.5) nüks MÖ nedeniyle reİVTA uygulamışlardır (12).

Jonas ve ark ise DMÖ olan 20 hastanın 26 gözüne 25 mg İVTA uygulamışlardır. Bu gözlerin 8 i pseudofakik olup 9 u daha önce grid lazer ile tedavi edilmiştir. bir aydan uzun süreli takibi olan 21 gözün 17 sinde (%81) görme artışı saptamışlardır. Ancak bu çalışmada 6 ay ve daha uzun takibi olan hasta sayısı sadece 7 dir (13).

GİB artışı İVTA eneksiyonundan sonra en sık görülen komplikasyondur. Görülme oranı ise % 25-41 arasında değişmektedir. Çalışmamızdaki GİB artış oranı %26 dir ve literatürle uyumludur.

Bizim çalışmamızda ortalama GİB artışı preoperatif ve postoperatif 3.ayda karşılaştırılmıştır. Preoperatif ortalama GİB 16.7 mmhg iken postoperatif 18.8 mmhg bulunmuştur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu artışın 4 mg İVTA uygulanmasını takiben 3 aylık izlemde GİB seyriindeki bu değişikliğe neden olduğu kanaatine varılmıştır.

Mevcut çalışmamızda görme keskinliği 1.ayda maksimum artış gösterirken birinci aydan itibaren anlamlı bir artış tespit edilememiştir. Ortalama en yüksek görme keskinliğini 3.ayda elde ettik. Ancak 6.ayda preop görme keskinliğine gerilediğini gördük.

Spectral OCT lerde dokudan yansıyan ışığı algılamada spectrometre kullanıldığı için time-domain OCT lere göre doku katmanlarını saptama hassasiyetinin 150 kat fazla olduğu, tarama süresinin 50 kat kadar daha kısa olduğu ve aksiyel çözünürlüğün 2 µm e kadar düşürülebildiği bildirilmiştir.(14)1000 A-scan den kesit yaklaşık 34,1 mikrosaniyede alınabilmektedir. Bu özellikleri dolayısıyla spectral OCT lerin tekrarlanabilirliği zamansal analiz sistemli OCT lerden daha iyidir.

Spectral OCT ile yapılan çalışmamızda preoperatif ve postoperatif 1.ay karşılaştırmasında makula kalınlığında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Postoperatif 1.ay ile 3.ay karşılaştırmasında biraz azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak İVT eneksiyonunun maksimum etkinliğinin ilk ayda elde edildiği kanaatine varılmıştır.

İVTA eneksiyonu sonrası en çekinilen komplikasyon kültür pozitif endoftalmidir. Görülme sıklığı % 0.87 dir ve görme prognozu iyi değildir. Çalışmamızda hiçbir gözde endoftalmi gelişmedi. Bu durum eneksiyonları ofis şartlarında değil ameliyathane şartlarında ve sterilizasyona tam uyarak yapmamızdan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda kontrol grubunun olmayışı, takip süresinin kısa olması, görme keskinliğinin ETDRS eşeli değil de snellen eşeli ile değerlendirilmesi sınırlayıcı noktalardır. ETDRS eşelinin kullanılmaması orta düzeyde görme kaybı ve artışının değerlendirmesini kısıtlamıştır. Fakat SMK in ölçülmesinde oldukça objektif sonuçlar veren ve in vivo histolojik görüntü sağlayan OCT nin kullanılması avantaj olarak görünmektedir.

Sonuç olarak İVTA DMÖ li gözlerde makula ödemi anlamlı olarak azaltmaktadır. Ancak etkisi geçici olduğu için tekrarlayan eneksiyonlara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817-24
2. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in general population of adults. *Surv Ophthalmol*.1980; 24:335-610
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(9):1217-28
4. Ferris FL, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*.1984;28:452-61
5. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus.1997;104(3): 473-8

6. Stern AL, Taylor DM, Dalburg LA, Cosentino RT. Pseudophakic cystoid maculopathy: a study of 50 cases. *Ophthalmology*. 1981;88(9):942-6
7. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983;90(11):1301-17
8. Bresnick GH. Diabetic macular edema; a review. *Ophthalmology*. 1986;93(7):989-97
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1981;91(12):1464-74
10. McDonald HR, Schatz H. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina*. 1985;5(2):65-72
11. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998;47(6):859-66
12. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109(5):920-7
13. Jonas JB, Kreissig I, Soefker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch ophthalmol*. 2003;121(1):57-61
14. De Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Optics Letters*. 2003;28(21): 2067-9