

# Dirençli Diyabetik Makula Ödeminde Kombine İntravitreal Triamsinolon-Bevacizumab Tedavisi\*

## Combined Intravitreal Triamcinolone-Bevacizumab Treatment in Refractory Diabetic Macular Edema

Handan BARDAK<sup>1</sup>, Yavuz BARDAK<sup>2</sup>, Mustafa Muhterem EKİM<sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Diffüz diyabetik makula ödemi (DMÖ)'nde intravitreal (İV) anti-'Vascular endothelial growth factor' (VEGF) tedaviye dirençli hastalarda kombine İV triamsinolon asetonid (İVTA) - bevacizumab (İVB) tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya anti-VEGF tedaviye dirençli DMÖ tanısı olan 12 hastanın 12 gözü dahil edildi. Hastalara kombine İVTA (2 mg, 0.05 ml)-İVB (1.25 mg, 0.05 ml) enjeksiyonu uygulandı. Hastaların düzeltilmiş görme keskinlikleri (DGK), göz içi basıncı (GİB), santral makula kalınlığı (SMK), tedavi öncesi ve tedaviden 1 ay, 3 ay, 6 ay sonra tekrarlandı.

**Bulgular:** Hastaların kombine İVTA-İVB enjeksiyonu öncesi SMK'sı 441.75±61.39 µ (ortalama±standart sapma) olup kombine enjeksiyondan 1 ay sonraki SMK'sı 392.83±68.24 µ, 3 ay sonraki SMK'sı 325.67±66.67 µ ve 6 ay sonraki SMK'sı 387.58±57.02 µ olarak ölçüldü. Kombine enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyondan 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonraki kontrollerde SMK değerlerinde anlamlı azalma (p<0.05) görüldü. Kombine enjeksiyon öncesi DGK 1.08±0.80 LogMar olup kombine enjeksiyondan 1 ay sonraki DGK 0.82±0.71 LogMar, 3 ay sonraki DGK 0.84±0.72 LogMar, 6 ay sonraki DGK 1.01±0.87 LogMar olarak saptandı. Kombine enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyondan 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonraki kontrollerde DGK değerlerinde anlamlı artma görüldü. Kombine enjeksiyondan 6 ay sonraki kontrolde 10 (%83.3) hastaya tekrar İV enjeksiyon gerekti. Kombine enjeksiyon sonrası, hastaların hiçbirinde göz içi inflamatuvar reaksiyonu veya enfeksiyonu gözlenmezken 4 (%33.3) hastada yüksek GİB saptandı. Bu hastaların GİB'i tedavi ile kontrol altına alındı.

**Sonuç:** Diffüz DMÖ'de anti-VEGF tedaviye dirençli hastalarda, kombine İVTA-İVB tedavisi etkin ve güvenilirdir.

**Anahtar Kelimeler:** Bevacizumab, diyabetik makula ödemi, triamsinolon asetonid.

### ABSTRACT

**Objectives:** To investigate the efficacy and safety of combined intravitreal triamcinolone acetate (IVTA) and bevacizumab (IVB) injection diffuse diabetic macular edema (DME) refractory to anti-vascular endothelial growth factor.

**Materials and Methods:** Twelve eyes of 12 diabetic patients (M/F:5/7, mean age 64.58±4.85 years) who were diagnosed as refractory DME to anti-VEGF injections were included in this study. Patients underwent combined injection of IVTA (preserver removed, 2 mg, 0.05 ml) and IVB (1.25 mg, 0.05 ml). The best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP) and central macular thickness (CMT) were measured at baseline, one, three, and six months (respectively) after combined IVB-IVTA injection.

**Results:** The mean CMTs were 441.75±61.39 µ (mean±standart deviation), 392.83±68.24 µ, 325.67±66.67 µ, and 387.58±57.02 µ respectively. The mean BCVAs were 1.08±0.80 Log MAR, 0.82±0.71 Log Mar, 0.84±0.72 Log MAR, and 1.01±0.87 Log Mar respectively. The values of both BCVA and CMT at one, two, and three months were significantly improved from baseline ( p<0.05). After 6 months following combined injection 10 (%83.3) patients needed IV injection. Following the injection there was not any intra ocular reaction or inflammation. There were 4 (%33.3) patients with high IOP and their IOP's became normal with topical anti glaucomatous treatment.

**Conclusions:** Combined IVTA-IVB injection is safe and effective procedure diffuse DME refractory to anti-VEGF therapy.

**Key Words:** Bevacizumab, diabetic macular edema, triamcinolone acetate.

\*Bu çalışmanın TOD 48. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde (5-9 Kasım 2014, Antalya) sunulmuştur.

- 1- M.D. Special Kariyer Eye Hospital Isparta/TURKEY  
BARDAK H., handanbardak@yahoo.com.tr  
EKİM M.M., muhteremkim@hotmail.com
- 2- M.D. Professor, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine,  
Department of Ophthalmology, Isparta/TURKEY  
BARDAK Y., yavuzbardak@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 17.05.2015  
Kabul Tarihi - Accepted: 12.10.2015  
Ret-Vit 2016;24:189-194

Yazışma Adresi / Correspondence Address:  
M.D. Handan BARDAK  
Special Kariyer Eye Hospital Isparta/TURKEY

Phone: +90 533 233 48 56  
E-mail: handanbardak@yahoo.com.tr

## GİRİŞ

Makula ödemi, diyabetli hastalarda özellikle tip 2 diyabette görme kaybının ana nedenlerinden biridir. Perisitlerin kaybı, mikroanevrizmaların gelişimi, bazal membran kalınlaşması, endotel hücre proliferasyonu ve preterminal kapiller arteriollerin tıkanması şeklinde gelişen patofizyolojik basamaklar sonuçta kan-retina bariyerinin bozulmasına ve damar geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır. Artmış damar geçirgenliğine bağlı olarak yüksek miktarda su tutan mukopolisakkaritler ve lipoproteinler, hücreler arası boşluğa geçerek retinal kalınlaşmaya yol açmaktadırlar.<sup>1</sup> Retina kapillerinden lökositöz yoluyla olan inflamasyonun da makula ödeminde önemli katkısı vardır.<sup>2</sup> Ayrıca iskemi sonucunda gelişen hücre harabiyet, sitotoksik etki ile makula ödeminde katkıda bulunur.<sup>1</sup>

Diyabette klinik olarak anlamlı makula ödemi (KAMÖ) tedavisinde laser fotokoagülasyon (LFK) 1985'den beri uygulanmakta, kan şekeri regülasyonu ve hipertansiyonun kontrolü ile görme kayıplarını %50 oranında engelleyebilmektedir.<sup>1</sup> Diffüz makula ödeminde LFK'nın sınırlı etkisi ve subfoveal ödemde kullanılamaması, yeni tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. Bu yöntemlerin başlıcaları, cerrahi tedavi olarak pars plana vitrektomi, medikal tedavi olarak ise 'Vascular endothelial growth factor' (VEGF) inhibitörü ve İV kortikosteroid enjeksiyonudur. Kortikosteroidlerin anti-inflamatuar ve anti-proliferatif yolla ayrıca vasküler geçirgenliği azaltarak diyabetik makula ödemi (DMÖ)'nde etkili olduğu düşünülmektedir. Depo kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonid (TA), İV enjeksiyon ile maksimum bioyararlanımda etki etmektedir.<sup>3</sup> Bevacizumab (Altuzan) ise VEGF'in tüm isoformlarını hedef alan rekombinan, humanize monoklonal antikordur.<sup>4</sup> Daha önce 1'er ay ara ile 3 veya daha fazla ardaşık İV anti-VEGF tedavisi uygulanmasına rağmen santral makula kalınlığı (SMK) ölçümü, 300 mikron ve üzerinde olan diffüz DMÖ'lü hastalar, İV anti-VEGF tedaviye dirençli diffüz DMÖ olarak kabul edilmektedir.<sup>5</sup> Günümüzde bu hastaların etkin tedavisinde arayışlar devam etmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız, diffüz DMÖ'de İV anti-VEGF tedaviye dirençli hastalarda kombine İVTA-bevacizumab (İVB) tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

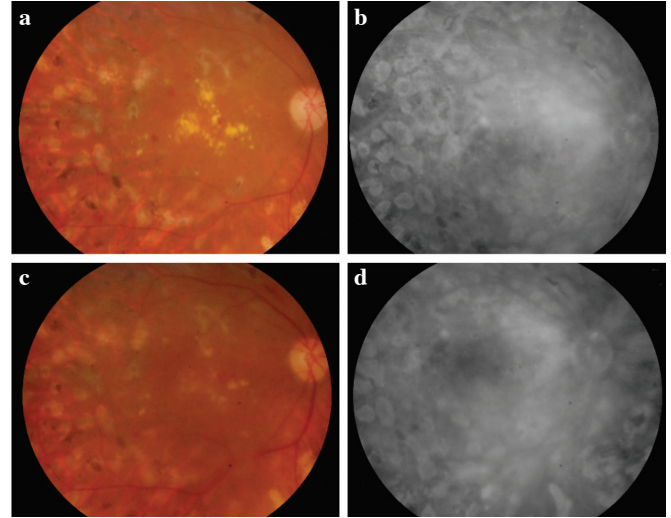
Bu geriye yönelik çalışmaya, İV anti-VEGF tedavisine dirençli diffüz DMÖ'sü olan ve Haziran 2010 ile Haziran 2013 arasında kombine İVTA- İVB tedavisi uygulanan hastalar dahil edildi. Tedavi öncesi hastalardan İV enjeksiyon için aydınlatılmış onam formları alındı. Hastaların anamnezi, sistemik hastalıkları, yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Çalışma boyunca endokrin bölümünce takip edilen hastaların kan şekeri seviyesi mümkün olan uygun düzeyde tutulmaya çalışıldı. Hastaların düzeltilmiş görme keskinliği (DGK) Snellen ile ölçülüp Log MAR'a çevrildi. Göz içi basıncı (GİB) pnömo-tonometre ile ölçüldü (mmHg). Biomikroskopik ve fundus muayeneleri (+90 Dioptri lens) yapıldı.

Spektral optik koherens tomografi (SOKT) (RTVue-100, OptovueInc, Fremont, CA, USA) ile makula (Line ve MM6 testleri) incelendi. Epimakular membran, vitreomakular traksiyon varlığı 6 mm uzunluğunda çizgisel hat üzerinde kesit veren ve fovea merkezli alanda 360 derece kesitsel tarama yapabilen 'Line' testi kullanıldı. Ölçümlerde SMK için fovea merkezli 6 mm çapındaki alanda retina kalınlığını ölçen 'MM6' testi yapıldı. Fovea merkezli 1 mm çaplı dairede saptanan SMK istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Hastalarda traksiyonel olmayan, diffüz DMÖ tanısı; OKT'de epiretinal membran, vitreo-makular traksiyon sendromu bulguları yokluğu, foveada fizyolojik depresyon kaybı ve foveayı da içeren makular alanda yaygın (2 disk çapından büyük alan) kalınlaşma olarak kabul edildi.

Daha önce 1'er ay ara ile 3 veya daha fazla ardaşık İV anti-VEGF [İVB, İV ranbizumab (İVR)] tedavisi uygulanmasına rağmen SMK ölçümü, 300 mikron ve üzerinde olan diffüz DMÖ'lü hastalar, İV anti-VEGF tedaviye dirençli diffüz DMÖ kabul edildi.<sup>5</sup>

Hastalar fundus floresin anjiyografi ile incelendi. (Resim 1a-d). Makula ve periferik retinada iskemik alanlar var ise iskemik alanları içeren LFK yapıldı. Gerekli hastalarda panretinal LFK, fokal LFK'ya eklendi.



**Resim 1a-d:** Tedavi öncesi renkli fundus resmi (a). Tedavi öncesi fundus floresan anjiyografi (b). Tedavi sonrası 6. ay renkli fundus resmi (c). Tedavi sonrası 6. ay fundus floresan anjiyografi (d).

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü psödo-fakik ve çalışmaya katılmadan en az 3 ay önce komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon-göz içi lensi (hidrofilik akrilik) implantasyonu olmuştu. Hastaların hiçbirinde geçirilmiş vitreo-retinal cerrahi öyküsü, glokom tanısı ve başka bilinen retina hastalığı yoktu.

**İlaçların Hazırlanması:** Önce TA, insülin enjektörüne çekilip enjektör ucu yukarı bakacak şekilde bekletilerek TA kristallerinin enjektörün alt kısmına çökmesi beklendi. Daha sonra enjektör ucu yukarı bakarken enjektör içinde 0.05 ml (2 mg) TA kristalleri ve en az miktarda çözücü kalacak şekilde boşaltıldı.

Diğer bir insülin enjektörüne 0.05 ml (1.25 mg) bevacizumab çekildikten sonra ilk enjektördeki TA ile birleştirilerek 0.1 ml'lik TA-bevacizumab karışımı elde edildi. Tek enjeksiyon ile ağrı, enfeksiyon v.d. olumsuz faktörlerin azaltılması hedeflendi.

**Kombine Enjeksiyonun Yapılışı:** Kombine İVTA-İVB enjeksiyonu öncesi göz çevresi derisi %10 povidon iodin ile temizlendi. Blefarosta takıldı. Konjonktival kese ve korneaya %5'lik povidon iodin damlatıldı, 3 dakika bekledikten sonra konjonktiva ve kornea dengeli tuz solüsyonu ile yıkandı. Hastalara topikal anestezi (proparakain) altında üst temporal alanda limbustan 3.5 mm uzaklıktan 26-Gauge insülin enjektörü ile elde edilen TA-bevacizumab karışımı enjekte edildi.

Kombine enjeksiyon sonrası gözler 1 gün kapatıldı, hastalar 3 gün moksifloksasin 4x1 topikal damla kullandılar. Takip sürecinde, yüksek GİB (>21mmHg) saptanan hastalara topikal antiglokomatöz ilaç başlandı.

Hastaların DGK, GİB, SMK, biomikroskopik ve fundus muayeneleri tedaviden 1 gün, 1 hafta, 1 ay, 3 ay, 6 ay sonra tekrarlandı. Kombine enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan 1 ay, 3 ay, 6 ay sonraki bulgular karşılaştırıldı.

**İstatistiksel İncelemeler:** İstatistiksel analizler için SPSS (Sürüm 22) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma, Frekans, Oran) kullanıldı. Değişkenlerin takipteki ölçümleri için Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Bu geriye yönelik çalışmaya 5 (%41.7)'i erkek, 7 (%58.3)'si kadın toplam 12 hastanın 12 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 56 ile 72 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $64.58 \pm 4.85$  ( $\pm$ Standart sapma) yıl olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 12 hastaya daha önce başka merkezlerde veya kliniğimizde ortalama  $5.75 \pm 1.63$  (en az-en çok: 4-9) kez İV anti-VEGF ( İVB veya İVR) enjeksiyonu uygulandığı hasta kayıt ve beyanlarından öğrenildi. Çalışma sürecinde daha önce LFK tedavisi yapılmış 2 (%16.6) hastaya ek LFK uygulandı. Hastalarda kombine İVTA-İVB enjeksiyon uygulaması esnasında, daha önce yapılan İV enjeksiyonlardan dolayı dikkat çeken bir bulgu gözlenmedi. Kombine İVTA-İVB enjeksiyonundan sonra hastaların hiçbirinde göz içi inflamatuvar reaksiyonu veya enfeksiyonu gözlenmedi. Tablo 1'de kombine enjeksiyon öncesi ve sonrası kontrollerdeki GİB, SMK ve DGK değerleri sunuldu (Tablo 1,2)

Kombine enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyondan 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonraki kontrollerde GİB değerlerinde anlamlı artış ( $p < 0.05$ ) olmasına rağmen 4 (%33.3) hastada yüksek GİB saptandı. Hastaların 1 (% 8.3)'inde enjeksiyondan 1 ay sonra, 3 (%25)'ünde enjeksiyondan 3 ay sonra tespit edilen yüksek GİB, topikal dorzolamid-timolol maleat kombinasyonu tedavisi ile kontrol altına alındı (<22 mmHg). Takip esnasında ortalama GİB, en yüksek değerine 3 ay sonraki kontrolde ulaştı (Grafik 1).

Kombine enjeksiyon öncesine göre (Resim 2a), enjeksiyondan 1 ay (Resim 2b), 3 ay (Resim 2c) ve 6 ay (Resim 2d) sonraki kontrollerde SMK değerlerinde anlamlı azalma ( $p < 0.05$ ) görüldü. Takip esnasında ortalama SMK en düşük değerine enjeksiyondan 3 ay sonraki kontrolde ulaştı, 3 aydan sonraki kontrolde SMK da artış gözlemlendi (Grafik 2).

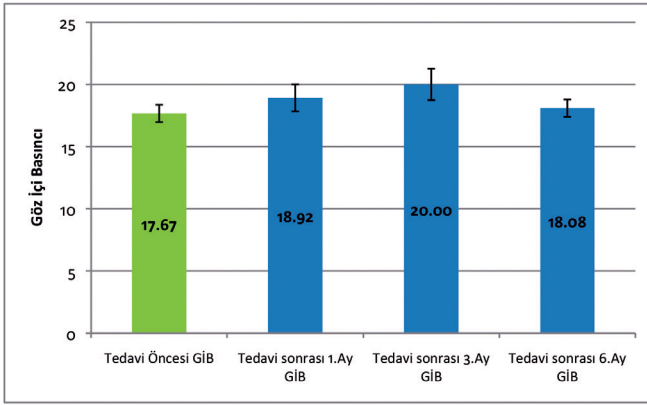
Kombine enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyondan 1 ay 3 ay ve 6 ay sonraki kontrollerde DGK değerlerinde anlamlı artma ( $p < 0.05$ ) görüldü. Takip esnasında ortalama DGK en yüksek değerine enjeksiyondan 1 ay sonraki kontrolde ulaştı, 1 aydan sonraki kontrollerde DGK'da azalma gözlemlendi (Grafik 3).

Kombine enjeksiyondan 6 ay sonraki kontrolde, SMK>300 mikron olan 10 (%83.3) hastada tekrar İV enjeksiyon gerekti.

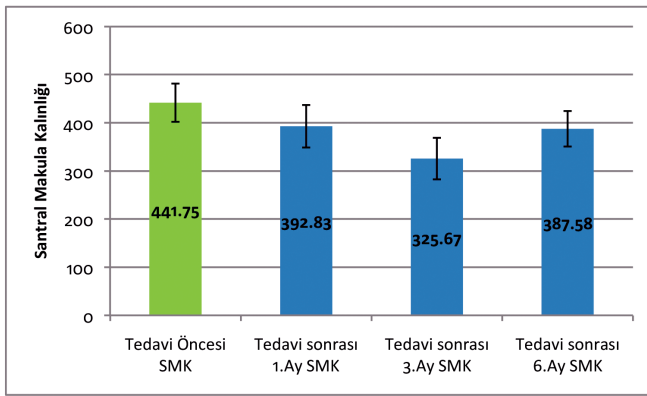
**Tablo 1:** Tüm hastaların yaş, cins, tedavi öncesi, tedaviden 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonra saptanan göz içi basıncı (mm Hg), santral makula kalınlığı (mikron), düzeltilmiş görme keskinliği (Log MAR) sonuçları.

Hasta	Cins	Yaş	Göziçi Basıncı (mmHg)			Santral Makula Kalınlığı (mikron)			Düzeltilmiş Görme Keskinliği (LogMar)					
			TÖ	TS-1 ay	TS-3 ay	TS-6 ay	TÖ	TS-1 ay	TS-3 ay	TS-6 ay	TÖ	TS-1 ay	TS-3 ay	TS-6 ay
1	k	72	17	18	19	18	542	487	425	486	2.65	2.35	2.50	2.80
2	k	59	16	18	22	17	516	463	336	402	2.35	2.15	2.0	2.15
3	k	69	18	19	20	20	493	462	409	451	2.0	1.0	1.0	2.0
4	e	65	16	18	18	17	485	441	376	413	1.0	0.7	0.7	1.0
5	e	63	17	20	23	18	463	428	341	396	1.0	0.7	1.0	1.0
6	e	65	18	18	19	18	452	409	356	423	1.0	0.7	0.7	1.0
7	k	62	19	19	20	19	438	382	321	390	0.7	0.56	0.43	0.7
8	e	66	17	18	19	17	412	379	342	392	0.56	0.43	0.7	0.56
9	k	67	19	21	24	20	403	374	312	376	0.56	0.43	0.43	0.3
10	k	60	18	17	19	18	387	308	234	322	0.43	0.3	0.3	0.2
11	k	71	19	23	18	17	369	294	241	306	0.43	0.3	0.2	0.2
12	e	56	18	18	19	18	341	287	215	294	0.3	0.2	0.15	0.15

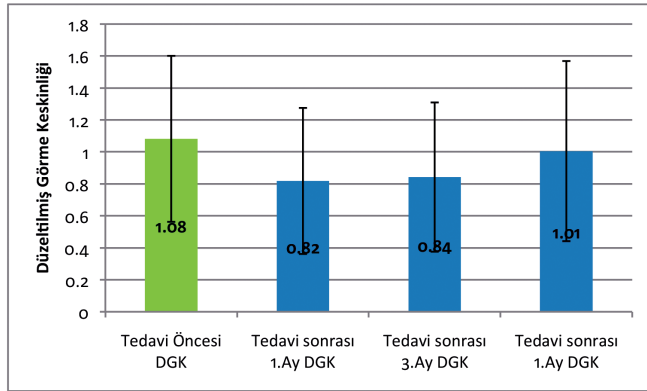
TÖ; Tedaviden Önce, TS; Tedaviden Sonra, e; erkek, k; kadın.



**Grafik 1:** Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonra saptanan göz içi basıncı (mmHg).



**Grafik 2:** Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonra saptanan santral makula kalınlığı (mikron).



**Grafik 3:** Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonra saptanan düzeltilmiş görme keskinliği (Log MAR).

## TARTIŞMA

Son dönemde DMÖ tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin, DMÖ'de retina vasküler geçirgenliği üzerinden retinopatinin gelişimini azaltabildiği bildirilmiştir.<sup>5,6</sup> Kapiller geçirgenlik, trombosit agregasyonu ve kan viskozitesini azaltan kalsiyum dobesilat, bazı ülkelerde kronik venöz yetmezlik ve diyabetik retinopatide kullanılmakla beraber diyabetik retinopatili olgularda KAMÖ'nün oluşumunu önlediği gösterilememiştir.<sup>7</sup> Retina hastalıklarında vasküler geçirgenliğin artmasına ve neovaskularizasyonun gelişimine neden olan en önemli faktör VEGF'tir.<sup>8,9</sup>

Endotel, pigment epitel, müller ve glial hücreler tarafından salgılanan VEGF, protein kinaz C izoformunun uyarılmasıyla damar geçirgenliğini artırmaktadır.<sup>8,9</sup> Aynı zamanda VEGF, vasküler geçirgenliğin artmasında rol oynayan makrofaj ve monositler için de 'kemoatraktan'dır.<sup>8,9</sup> Anti-VEGF olarak etkili ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanib gibi maddeler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), koroidal neovaskularizasyon, proliferatif diyabetik retinopati, DMÖ, psödofovistik kistoid makula ödemi gibi olgularda kullanılmaktadır.<sup>10</sup> Bevacizumab, göz hastalıkları için kullanım ruhsatı olmayan, metastatik kolon kanseri için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış olan ilk anti-angiyojenik ajandır. Bevacizumab'ın İV enjeksiyonu ile kistik retinal değişikliğin ve sızıntının azaldığı ve neovaskularizasyonun gerilediği gösterilmiştir.<sup>10</sup> Bevacizumab, aynı laboratuvarında (Genentech, Inc) üretilen ve YBMD için FDA onayı olan ranibizumab ile benzer yapısı ve daha ucuz maliyetinden dolayı tüm dünyada geniş kullanım alanı bulmuştur.<sup>10</sup> Makula ödemi tedavisinde bevacizumab ve ranibizumab molekülleri karşılaştırıldığında DGK açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.<sup>11,12</sup> Çalışmamızda da tüm hastalarda anti-VEGF olarak bevacizumab'ı kullandık.

Beer ve ark.,<sup>13</sup> İVB enjeksiyonu uygulanan iki koroid neovasküler membranlı olgunun vitreus sıvı örneğinde bevacizumab ve VEGF düzeyinin analizini yapmış, İVB yarılma ömrünün yaklaşık 3 gün olduğunu ve tek doz etkinliğinin en az 4 hafta sürdüğünü bildirmişlerdir. Genellikle anti-VEGF ajanlar ilk 3 ay, ayda birer doz daha sonra da ihtiyaca göre ayarlanan şekilde kullanılır.<sup>14</sup> Çalışmamızda da diffüz DMÖ'de anti-VEGF ilk 3 ay, ayda birer doz daha sonra da ihtiyaca göre uygulanmış fakat dirençli kabul edilen hastalarda kombine enjeksiyon tedavisine geçilmiştir.

Kortikosteroidler, prostoglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan araşidonik asit yolunu inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterirler. Ayrıca VEGF üretimini de azaltırlar.<sup>15</sup> İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonu ilk olarak 1979'da Machemer<sup>16</sup> tarafından önerilmiş ve o günden beri hayvan modellerinde ve insanlar üzerinde araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda TA'nın insan retina dokusuna toksik olmadığı gösterilmiştir.<sup>17</sup> Herhangi bir sebeple olan makula ödeminde İVTA kullanılabilen, önerilen 4mg'lık İVTA ile günler içinde SMK'da hızlı azalma ve DGK'da artış elde edilebilmektedir.<sup>18-20</sup> Karaçorlu ve ark.,<sup>21</sup> daha önce LFK tedavisi uygulanmamış diffüz DMÖ'lü gözlere 4 mg/0,1 ml İVTA enjekte etmiş, DGK'da 3. ayda %66 ve 6. ayda %83.2 oranında artış, SMK'da ise tedavi öncesine göre 1. ayda %40.8, 3. ayda %66.6, 6. ayda ise %58.3 oranında azalma bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda, İVTA tedavisi ile sağlanan DGK artışı ve SMK'daki azalmanın kalıcı olmadığı 4-5 ay sonra İVTA partiküllerinin kaybolmasıyla tekrar eski haline gerilediği vurgulanmaktadır.<sup>19-22</sup> Sonuçta, enjeksiyonun tekrarlanması gerekir, ancak kortikosteroidlere bağlı olduğu düşünülen GİB'de yükselme ve katarakt gelişimi tekrar uygulamaları kısıtlamaktadır.<sup>19-22</sup> Uzun dönemde, makula ödemi tedavisinde DGK artışının LFK'da İVTA'ya göre daha iyi olduğunu ve İVTA ile tedavi edilen hastaların %50'sinde glokom ve/veya katarakt geliştiğini bildiren çalışmalarda vardır.<sup>20,23</sup>

**Tablo 2:** Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonra saptanan göz içi basıncı (mm Hg), santral makula kalınlığı (mikron), düzeltilmiş görme keskinliği (Log MAR) ortalama±standart sapma değerleri ve istatistiksel değerlendirme sonuçları.

	Göz İçi Basıncı mmHg	Santral Makula Kalınlığı mikron	Düzeltilmiş Görme Keskinliği Log MAR
TÖ	17.67±1.07	441.75±61.39	1.08±0.80
TS 1 ay	18.92±1.68	392.83±68.24	0.82±0.71
TS 3 ay	20.00±1.95	325.67±66.67	0.84±0.72
TS 6 ay	18.08±1.08	387.58±57.02	1.01±0.87
TÖ- TS 1 ay	p = 0.015**	p = 0.002**	P = 0.002**
TÖ- TS 3 ay	p = 0.004**	p = 0.002**	p = 0.002**
TÖ- TS 6 ay	p = 0.090*	p = 0.002**	P = 0.002**
TS 3 ay - TS 6 ay	p = 0.002**	p = 0.002**	p = 0.096

Wilcoxon testi p\*: 0.1 Düzeyinde anlamlı, p\*\*: 0.05 Düzeyinde anlamlı,  
TÖ; Tedaviden Önce, TS; Tedaviden Sonra.

Bazı çalışmalarda DMÖ'de LFK ile kombine İVTA'nın, tek başına İVTA'ya göre DGK'da daha fazla artış sağladığı bildirilirken<sup>24,25</sup> diğer çalışmalarda<sup>26,27</sup> DGK artışı bildirilmemiştir. Bunun açıklığa kavuşması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Yıllardır fokal LFK, özellikle kontrol için gelececek hastalarda KAMÖ'nün tedavisinde ilk seçenекten son yıllarda İV anti-VEGF inhibitörleri, KAMÖ'de ilk tedavi olarak fokal LFK'dan daha fazla tavsiye edilmektedir.<sup>22</sup> Kook ve ark.,<sup>28</sup> DMÖ'sü olan 126 hastada yaptıkları bir çalışmada 6-12 aylık takipleri sonucunda İVB tedavisi ile kronik iskemik DMÖ'sü olan gözlerde bile SMK'nın azaldığını bildirmişlerdir. Biz de diffüz DMÖ'nün tedavisinde ilk seçenek olarak anti-VEGF tedavisi uygulanmasına rağmen dirençli olan hastalara kombine İV enjeksiyon uyguladık.

Bir çalışmada dirençli DMÖ tedavisinde İVTA (4mg) ile İVB (1.25 mg veya 1.5 mg) karşılaştırılmış, İVTA ile 12 haftada daha iyi DGK ve daha fazla SMK azalması bildirilmiştir. Fakat bu iyileşmeler her iki grupta da geçici olmuştur.<sup>29</sup> Bevacizumaba bağlı DGK artışı 12 haftada başlangıç seviyesine geri dönerken TA'nın etkisi daha uzun sürmekte ve DGK'daki artış 24 haftada başlangıç seviyesine geri dönmektedir.<sup>29</sup> Soheilian ve ark.,<sup>30</sup> DMÖ tedavisinde iki sıra ve üzerindeki DGK artışlarının karşılaştırıldığı çalışmada İVTA ile kombine İVTA-İVB-LFK arasında önemli fark olmadığını bildirmiştir. Tsilimbaris ve ark.,<sup>31</sup> diffüz DMÖ'de kombine İVTA (2 mg, 0.05 ml)-İVB (125 mg, 0.05 ml) enjeksiyonu sonrası DGK'da artma ve SMK'da azalma tespit etmesine rağmen 6 ay sonra %89 gözde İV enjeksiyonun tekrarlanması gerektiğini bildirmiştir. Yolcu ve ark.,<sup>32</sup> dirençli diffüz DMÖ'de kombine İVTA (2 mg, 0.05 ml)-İVB (125 mg, 0.05 ml) enjeksiyonu öncesi 0.8 (0.3-1.5) Log MAR olan DGK'yı kombine enjeksiyon sonrası 6. ayda 0.6 (0.0-1.5) Log MAR, 12. ayda 0.6 (0-1.8) Log MAR olarak saptadı. Kombine tedavi öncesi 575 (502-1049) µm olan SMK'yı ise 6. ayda 370 (179-983) µm, 12. ayda 410 (198-929) µm olarak bildirildi.<sup>32</sup> Çalışmamızda dirençli DMÖ tedavisinde kombine enjeksiyon öncesine göre enjeksiyondan 1 ay, 3 ay, 6 ay sonraki kontrollerde SMK'da azalma, DGK'da artış saptadık.

Kombine enjeksiyondan 3 ay ve 6 ay sonraki kontrollerde DGK açısından fark olmaması (p=0.059) DGK'nın geçici de olsa nisbeten stabil hale geldiğini gösterdi. Buna rağmen enjeksiyondan 6 ay sonraki kontrolde 3 ay sonraki kontrole göre SMK'da artış saptandı, 10 (% 83.3) hastaya tekrar İV enjeksiyon gerekti. Kombine enjeksiyondan 3 ay ve 6 ay sonraki kontroller karşılaştırıldığında SMK'daki artışın DGK'daki azalmaya göre daha önce başladığı saptandı. Bu bulgular süregelen bir hastalık olan DMÖ'de SMK'yı etkileyen faktörlerin dinamik olarak değiştiğini, yapılan tedavinin kalıcı stabilizasyon sağlamadığını ve tekrarlanması gerektiğini gösterdi (Tablo 1).

Nadiren İVB tedavisine bağlı üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, makular iskeminin artması, İVTA tedavisine bağlı ise GİB'de yükselme ve katarakt gelişimi görülebilmektedir. Ayrıca enjeksiyon işlemi ile ilgili lens hasarı, hipotoni, retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, intravitreal hemoraji gibi yan etkiler olabilir.<sup>20-23</sup> Çalışmamızda hastaların hiçbirinde göz içi inflamatuvar reaksiyonu veya enfeksiyonu gözlenmedi. Hastaların tamamının psödotakik olması, tedavideki TA'ya bağlı katarakt gelişimi riskini ortadan kaldırdı. Hastaların 4 (%33.3)'ünde gelişen yüksek GİB antiglokomatöz tedavi ile kontrol altına alındı.

Sonuç olarak, diffüz DMÖ'nde İV anti-VEGF tedaviye dirençli hastalarda, kombine İVTA-İVB tedavisi etkin ve güvenilirdir.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Early treatment diabetic retinopathy study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 4. Int Ophthalmol Clin. 1987;27:265-72.
2. Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. Exp. Dia. Res. 2007;95-103.
3. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. Arch Ophthalmology. 1992;110:1155-9.

4. Van Meter ME, Kim ES. Bevacizumab current updates in treatment. *Curr Opin Oncol.* 2010;22:586-91.
5. Kim J H, Kang S W, Ha H S, et al. Vitrectomy combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for nontractional diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2013;27:186-93.
6. Weiwei Z, Hu R. Targeting carbonic anhydrase to treat diabetic retinopathy: emerging evidences and encouraging results. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;18:368-71.
7. Aiello LP, Davis MD. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:2221-30.
8. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective b-isoform-selective inhibitor. *Diabetes.* 1997;46:1473-80.
9. Tolentino MJ, Millet JW, Gragoudas ES, et al. Intravenous injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology.* 1996;103:1820-28.
10. Rich RM, Rosenfeld FJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26:495-511.
11. Ozturk BT, Kerimoglu H, Bozkurt B, Okudan S. Comparison of intravitreal bevacizumab and ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27:373-7.
12. Ford JA, Elders A, Shyangdan D, et al. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *BMJ* 2012;345:5182.
13. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology.* 2003;110:681-6.
14. Biarnes M, Mones J, Villali JR, Arias L. As-needed treatment with ranibizumab 0.5 mg in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21:282-9.
15. Edelman J, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res.* 2005;80:249-58.
16. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:171-80.
17. Hida T, Chandler D, Arena JE, et al. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:190-5.
18. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:199-203.
19. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2006;113:1533-8.
20. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008;115:144-9.
21. Karaçorlu M, Özdemir H, Karaçorlu S, et al. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular edema. *Eye.* 2005;19:382-86.
22. Zur D, Loewenstein A. Combination therapy for diabetic macular edema. *J of Ophthalmology.* 2012, Article ID 484612, 6 pages. doi:2012;484-612.
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net). Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:245-51.
24. Kang SW, Sa HS, Cho HY, et al. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:653-8.
25. Maia OO Jr, Takahashi BS, Costa RA, et al. Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema: one-year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:291-7.
26. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. *Ophthalmology.* 2007;114:2162-7.
27. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:695-702.
28. Kook D, Wolf A, Kreutzer T et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 2008;28:1053-60.
29. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:854-61.
30. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116:1142-50.
31. Tsilimbaris MK, Pandeledonidis V, Panagiotoglou T, et al. Intravitreal combination of triamcinolone acetonide and bevacizumab (Kencort-Avastin) in diffuse diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol.* 2009;24:225-30.
32. Yolcu U, Sobaci G. The effect of combined treatment of bevacizumab and triamcinolone for diabetic macular edema refractory to previous intravitreal mono-injections. *Int Ophthalmol.* 2014.