

Dirençli Diyabetik Makula Ödemi Tedavisinde İntravitreal Deksametazon ve Triamsinolon Asetonid Uygulamaları Sonrası Göz İçi Basınç Artışı Görülme Sıklığının Değerlendirilmesi

Incidence of Intraocular Pressure Elevation After Intravitreal Dexamethasone and Triamcinolone Acetonid Application for The Treatment of Persistent Diabetic Macular Edema

Mücella ARIKAN YORGUN¹, Melek MUTLU², Yasin TOKLU³, Umut ÖZEN², Meltem Ece KARS²

ÖZ

Amaç: Dirençli diyabetik makula ödemi (DMÖ) olgularında düşük doz intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu ve yavaş salınımlı deksametazon (DEX) implantasyonunun kısa dönem göz içi basınç (GİB) değişimlerine etkisini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada dirençli DMÖ nedeniyle intravitreal kortikosteroid uygulanan 57 hastanın 59 gözü retrospektif olarak incelendi. İVTA enjeksiyonu (2 mg/0.05 ml) yapılan 27 göz grup 1, DEX implantı (0.7 mg) yapılan 32 göz grup 2 olarak belirlendi. Hastaların enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ve 3. ay takiplerindeki GİB değerleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ve santral makula kalınlığı (SMK) ölçümleri değerlendirildi.

Bulgular: Başlangıç, 1. ay ve 3. ay ortalama GİB ölçümleri grup 1'de sırasıyla 14.6±3.1, 16.14±3.2 ve 17.86±4.8 mmHg iken; grup 2'de 15.1±2.2, 17.68±4.8 ve 18.3±4.2 mmHg idi. Gruplar arasında başlangıç, 1. ay ve 3. ay GİB ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Üç aylık takip sonucunda grup 1'de 7 (%25), grup 2'de 9 (%30) olguda steroide bağlı oküler hipertansiyon (OHT) gelişimi görüldü (p>0.05). Her iki grupta da başlangıca göre 1. ve 3. ay takiplerinde EDGK ve SMK ölçümlerinde istatistiksel anlamlı iyileşme saptandı (herbiri, p=0.001).

Sonuç: Dirençli DMÖ tedavisinde intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu etkili bir tedavi yöntemidir. Düşük doz İVTA enjeksiyonu ve yavaş salınımlı DEX implantı sonrası kısa dönemde benzer GİB artışı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Triamsinolon asetonid, deksametazon implant, diyabetik makula ödemi, steroide bağlı oküler hipertansiyon.

ABSTRACT

Aim: To compare the effect of short term intraocular pressure (IOP) change after low-dose intravitreal triamcinolone acetonid (IVTA) injection and sustained-release dexamethasone (DEX) implantation in cases with persistent diabetic macular edema (DME).

Materials and Methods: In this study, 59 eyes of 59 patients, who received intravitreal corticosteroids due to persistent DME were analyzed retrospectively. Group 1 was consisted of 27 eyes with IVTA injection (2 mg/0.05 ml) and group 2 had 32 eyes with DEX implantation (0.7 mg). IOP, best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) were evaluated before injection and at the 1st and 3rd months after injection.

Results: The mean baseline, 1st and 3rd month IOP measurements were 14.6 ± 3.1, 16.1 ± 3.2 and 17.8 ± 4.8 mmHg in group 1, 15.1 ± 2.2, 17.6 ± 4.8 and 18.3 ± 4.2 mm Hg in group 2, respectively. Baseline, 1st and 3rd month IOP measurements were not significantly different between groups (p>0.05). At the end of 3rd month follow-up, steroid induced ocular hypertension (OHT) was observed in 7 cases

1- Uz. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Göz Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

2- Asist. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Göz Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

3- Doç. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Göz Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 25.07.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 20.09.2016

Ret-Vit 2017;26:147-152

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Mücella ARIKAN YORGUN

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Göz Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Phone: +90 312 291 2525

E-mail: mcllarkn@yahoo.com

(%25) in group 1 and 9 cases (%30) in group 2. In each group, the improvement of BCVA and CMT from baseline were statistically significant at the 1st and 3rd months follow-up (p=0.001 for each).

Conclusions: Intravitreal corticosteroid injection was an effective treatment method in the treatment of persistent DME. After low-dose İVTA injection and DEX implantation, the change in IOP levels were similar in the short term follow-up.

Key Words: Triamcinolone acetamid, dexamethasone implant, diabetic macular edema, steroid induced ocular hypertension.

GİRİŞ

Diyabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetik retinopatinin sık görülen mikrovasküler bir komplikasyonu olup diyabetik hastalarda görmeyi tehdit eden önemli nedenlerden biridir.¹ DMÖ patogeneğinde anjiyogenesis ve inflamasyon etiyo-lojide sorumlu tutulan en önemli mekanizmalardır.² DMÖ tedavisinde uygulanan güncel tedavi yaklaşımları intravitreal anti vasküler endotelial büyüme faktör ajanları (anti-VEGF) ve kortikosteroid uygulamalarıdır.^{3,4}

Kortikosteroidler anti-inflamatuar, anti-anjiyogenik ve kan retina bariyerini stabilize edici özellikleri ile makula ödemi tedavisinde kullanılmaktadır.⁵ Günümüzde DMÖ tedavisinde intravitreal yolla uygulanan üç potent kortikosteroid ajan; triamsinolon asetonid (TA), deksametazon (DEX) ve fluosinolon asetonid (FA).⁵⁻⁷ DEX implantı (Ozurdex, Allergan Inc., Irvine, CA) mikronize prezervan içermeyen 0.7 mg deksametazon içeren intravitreal yavaş salınım preparatıdır. İmplantasyonu sonrası vitreus kavitesinde yaklaşık 6 ay süresince DEX salınımı yapmaktadır.⁸ DEX implantının DMÖ tedavisinde ilk ilaç olarak veya anti-VEGF tedavilere dirençli olguların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁹ İntavitreal yolla uygulanan diğer bir steroid olan TA; uzun etki süreli, daha az potent bir kortikosteroiddir. Diyabetik makula ödeminde morfolojik ve fonksiyonel iyileşme sağladığı randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir.^{10,11}

İntavitreal kortikosteroid uygulamaları sonrası görülen başlıca oküler yan etkiler; katarakt oluşumu, ikincil oküler hipertansiyon (OHT) ve açık açılı glokomdur. Steroide bağlı OHT gelişiminin doza, uygulama yoluna ve süresine, steroidin potensine ve bireysel faktörlere bağlı olduğu bilinmektedir.^{12,13} DRCR network çalışmasında TA uygulaması sonrası hastalarda uygulama dozuna bağlı olarak %20-40 oranında göz içi basınçta (GİB) yükselme görüldüğü kaydedilmiştir.¹¹ İVTA uygulaması ile görülen bu yüksek GİB artış oranları TA kullanımını kısıtlamaktadır. DEX implantın kullanıma girmesi, günümüzde dirençli DMÖ olgularında steroid tercihini değiştirmiş ve TA enjeksiyonlarının yerini almıştır. Deksametazon preparatının diğer kortikosteroid preparatlara göre trabeküler ağa afinitesinin daha az olduğu ve GİB yükselmesine etkisinin kısıtlı olduğu bildirilmektedir.¹⁴ GENEVA çalışmasında, retinal ven okluziyona bağlı maküler ödem nedeniyle DEX implant uygulanan olguların %25'inde GİB yüksekliği bildirilmiştir.¹⁵

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda bu kortikosteroid preparatların GİB üzerine olumsuz etkisinden bahsedilse de literatürde iki kortikosteroid preparatın OHT üzerine etkile-

rini karşılaştırmalı gösteren çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda, dirençli diyabetik makula ödemi hastalarında İVTA ve DEX implantasyonunun erken dönem GİB değişimi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi retina biriminde Mayıs 2009 – Temmuz 2014 tarihleri arasında DMÖ nedeniyle takip edilen hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Helsinki Deklarasyonu şartlarına, yerel etik kurallara uyuldu ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzası alındı.

Kliniğimizde DMÖ nedeniyle takip edilen, en az ardışık 3 doz Anti-VEGF enjeksiyonu sonrası devam eden maküler ödem nedeniyle İVTA veya DEX implantasyonu uygulanan ve en az 3 ay düzenli takibi olan olgular çalışmaya dahil edildi. Geçirilmiş vitrektomi öyküsü, OHT, glokom veya glokom şüphesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İntavitreal uygulanan ilaç durumuna göre olgular iki gruba ayrıldı. İVTA uygulanan olgular grup 1, intravitreal DEX implant uygulanan olgular ise grup 2 olarak sınıflandırıldı. İntavitreal uygulamalar topikal anestezi altında ameliyathane koşullarında uygulandı. Deksametazon implantı (0.7 mg; Ozurdex; Allergan, Irvine, CA, United States) öncesi subkonjonktival anestezi uygulandı. İVTA (Kenacort -A; 40mg/ml, Deva İlaç, Tekirdağ) 2mg/0.05 ml dozunda uygulandı. Çalışmamızda; GİB \geq 21mmHg olan olgular sekonder OHT kabul edilerek bu olgulara topikal anti-glokomatöz tedavi başlandı.

Tüm hastalara enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1. ve 3. aylarda ayrıntılı göz muayenesi yapıldı. Bu muayenelerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK-Snellen eşeli) değerlendirildi, ön segment ve fundus muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ve optik koherens tomografi (OCT) (Optovue Spectral Domain; Fremont, CA, USA) ile santral makula kalınlık (SMK) ölçümleri yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, enjeksiyon sonrası katarakt gelişimi, endoftalmi, GİB artışı, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi gibi komplikasyonların varlığı dosya kayıtlarından incelemeye kaydedildi.

Birinci ve 3. ay takiplerde OHT görülme sıklığı, takip süresince anti-glokomatöz ilaç kullanan hasta oranı GİB değişimleri gruplar arası karşılaştırıldı. İki ilacın etkinliğini karşılaştırmak amacıyla EDGK ve SMK değerleri ilaç öncesi ve ilaç sonrası 1. ay 3. ay takiplerde gruplar arası karşılaştı-

rıldı. Aynı zamanda her grup için ilaç öncesi EDGK ve SMK değerleri ile 1. ay ve 3. ay değerleri karşılaştırıldı.

İstatiksel analiz için SPSS (Version 16 for Mac OS X, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Normal dağılımı değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-smirnov testi, devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's *t*-testi, kategorik parametrelerin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanıldı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 3 aylık düzenli takipleri olan 57 hastanın 59 gözü dahil edilmiştir. İVTA yapılan 27 olgu grup 1'i, intravitreal DEX implantasyonu yapılan 32 olgu grup 2'yi oluşturdu. Hastaların yaş ortalaması Grup 1'de 65 ± 10, grup 2'de 60 ± 9 yıl idi (p>0.05). Cinsiyet dağılımı, enjeksiyon öncesi diyabet süresi, makula ödemi süresi ve HbA1c düzeyleri gruplar arasında benzerdi (p>0.05). Olguların; grup 1'de 5'i (%19), grup 2'de 14'ü (%44) fakik idi (p = 0.001). Başlangıç GİB ölçümleri sırasıyla 14.6 ± 3.1 ve 15.1 ± 2.2 mm Hg olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.38), (Tablo 1).

Grup 1'de başlangıç, 1. ay ve 3. ay ortalama EDGK sırasıyla 1.0 ± 0.6, 0.7 ± 0.4 ve 0.7 ± 0.5 logMAR iken; SMK ölçümleri sırasıyla 468.0 ± 101, 166.5 ± 24.5 ve 183.7 ± 37.8 µm idi. Grup 2'de ise EDGK sırasıyla 0.8 ± 0.5, 0.7 ± 0.4 ve 0.7 ± 0.4 logMAR iken; SMK ölçümleri sırasıyla 531.6 ± 109.3, 242.8 ± 95.5 ve 250.6 ± 85.1 µm idi. Başlangıç, 1.ay, 3.ay takiplerde gruplar arası EDGK ve SMK ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Her iki grupta 1. ve 3. ay kontrollerde başlangıç seviyesine göre EDGK ve SMK ölçümlerinde anlamlı azalma saptandı (herbiri, p=0.001). EDGK ve SMK değişimleri grafik 2'de gösterilmiştir.

Takep süresince hiçbir hastada katarakt gelişimi görülmedi. İntravitreal enjeksiyona bağlı gelişebilecek endoftalmi, vitreus hemorojisi ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlara rastlanmadı.

TARTIŞMA

İntravitreal kortikosteroidler günümüzde intraoküler neovasküler, inflamatuvar, ve ödematöz hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^{16,17} Klinik çalışmalarda

Tablo 1: Hastaların başlangıç demografik ve klinik özellikleri

	Grup I (s: 27)	Grup II (s: 32)	p değeri
Yaş (yıl)	65 ± 10	60 ± 9	0.090
Diyabet süresi (yıl)	17.6 ± 6.3	18.1 ± 9.9	0.934
Makula ödemi süresi (ay)	26.3 ± 21.8	31.4 ± 15.9	0.113
HbA1C	7.2 ± 2.7	6.9 ± 2.8	0.665
Lens durumu, s (%)			
<i>Pseudofakik</i>	22 (%81)	18 (%56)	0.00
<i>Fakik</i>	5 (%19)	14 (%44)	0.00
Başlangıç GİB	14.6 ± 3.1	15.1 ± 2.2	0.389
Başlangıç EDGK (logMAR)	1.0 ± 0.6	0.8 ± 0.5	0.25
Başlangıç SMK	468.0 ± 101	531.6 ± 109.3	0.065

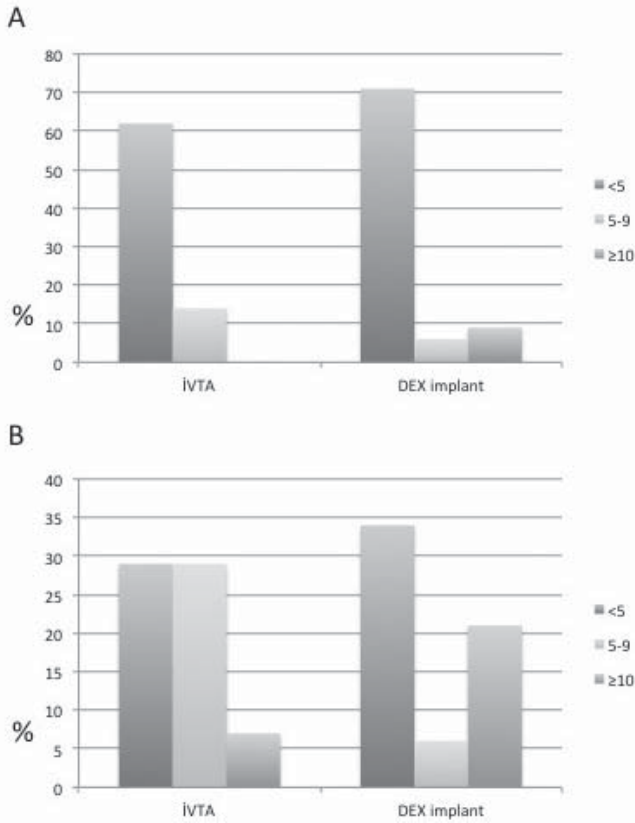
İVTA: intravitreal triamsinolon asetonid, DEX: deksametazon (Ozurdex implant)

Enjeksiyon sonrası 1. ayda ortalama GİB değerleri grup 1'de 16.1 ± 3.2, grup 2'de 17.6 ± 4.8 mm Hg olup, 3. ayda sırasıyla 17.8 ± 4.8 ve 18.3 ± 4.2 mm Hg idi (p>0.05). Enjeksiyon sonrası 1. ayda OHT gelişen hasta sayıları grup 1'de 2 (%7), grup 2'de 4 (%13) olup (p=0.43), 3. ayda ise sırasıyla 7 (%25) ve 9 (%30) idi (p = 0.39). Hiçbir hastada 35 mm Hg üzerinde GİB saptanmadı. Çalışma süresince grup 1'de 9 (%33), grup 2'de 12 (%40) hastada topikal anti-glokomatöz ilaç kullanıldı (p=0.81). Topikal tedavi ile yeterli GİB azalması sağlanarak hiç bir hastada glokom cerrahisi ihtiyacı olmadı (Tablo 2). Başlangıç GİB düzeyine göre 1. ve 3. aylarda GİB'da artış görülen hasta sayısı sırasıyla grup 1'de 21 (%77) ve 18 (%66); grup 2'de ise 28 (%87) ve 20 (%62) olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0.26, p=0.47). 1. ve 3. Aylarda, başlangıca göre <5, 5-9 ve ≥10 mm Hg GİB değişim görülen hastaların yüzdesi grafik 1'de gösterilmiştir.

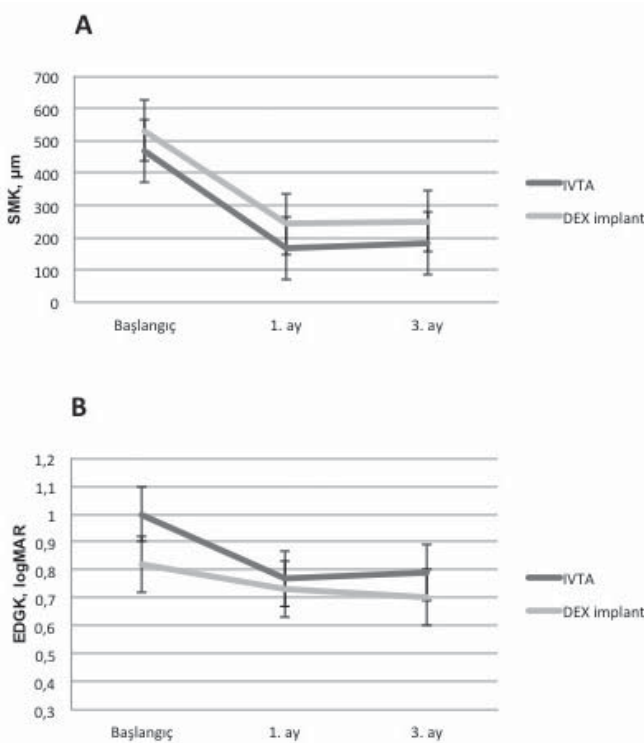
Tablo 2: GİB değişimleri ve anti-glokomatöz ilaç kullanımı

	Grup I (s: 27)	Grup II (s: 32)	p değeri
1.ay, s(%)			
OHT (≥21 mmHg)	2 (%8)	4(%13)	0.39
21≤GİB<25 mmHg	1 (%4)	1 (%3)	
25≤GİB<35 mmHg	1 (%4)	3 (%10)	
≥35 mmHg	0	0	
3.ay, s(%)			
OHT (≥21 mmHg)	7 (%25)	9 (%30)	0.48
21≤GİB<25 mmHg	5 (%18)	3 (%10)	
25≤GİB<35 mmHg	2 (%7)	6 (%20)	
≥35 mmHg	0	0	
Anti-glokomatöz kullanımı, s(%)	9 (%33)	12 (%40)	0.8

GİB; Göz içi basıncı OHT; Oküler hipertansiyon



Grafik 1: Başlangıca göre (A) 1. ve (B) 3. ayda <5, 5-9 ve ≥10 mmHg GİB artışı



Grafik 2: Başlangıca göre 1. ve 3. ayda (A) SMK (µm) ve (B) EDGK (logMAR) değişimi

anti-VEGF ajanlara dirençli diyabetik makula ödeminin tedavisinde kortikosteroid uygulamasının etkili olduğu gösterilmiştir.^{18,19} Günümüzde bu amaçla en sık kullanılan kortikosteroid preparatlar İVTA ve DEX implantlardır. Steroide bağlı gelişen özellikle GİB artışı gibi yan etkiler bu ilaçların klinik kullanımını kısıtlamaktadır. DEX implantların GİB artışı üzerine etkisinin TA preparatlara göre daha az olduğu belirtilmekte ve günümüzde İVTA enjeksiyonların yan etkilerinden sakınmak amacıyla tercih edilmektedir.^{10,15} Ancak mevcut literatürde bu iki ilacın GİB artışı üzerindeki etkisini karşılaştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, intravitreal olarak uygulanan TA ve DEX implantın benzer fonksiyonel ve morfolojik iyileşme sağladığı, uygulama sonrası en yüksek oran 3. ayda olmak üzere GİB artışına neden olduğu ve bu etkilerinin her iki ilaç grubunda benzer olduğu saptanmıştır.

Steroide bağlı OHT oluşumunda çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Enjeksiyon sonrası erken dönemde; TA enjeksiyonu sonrası direkt hacim artışına bağlı GİB' de yükselme görüldüğü ve bu yükselmenin 15-120 dakika içinde normale döndüğü, deksametazon implantı sonrası ise reflü olmadığı sürece böyle bir etkinin olmadığı bildirilmiştir.^{20,21} Steroide bağlı OHT gelişiminde *myocilin* geni ilişkili görülmüştür. Sorumlu mekanizmalar ise; trabeküler ağda ekstraselüler matris yıkım ürünlerinin birikimi, fagositozun inhibisyonu, lizozomal membran stabilizasyonu, hücre adhezyon moleküllerinin artışı ve böylece trabeküler dışı akıma karşı direnç oluşmasıdır.^{12,13} TA, kristalin steroid süspansiyonu olup suda çözünürlüğü deksametazona göre daha azdır. Böylece vitreusta yarı ömrü daha uzun olmakta ve trabeküler ağda kristalin parçaları birikebilmektedir.²² Deksametazon molekülünün ise suda eriyebilirliğinin yüksek olması, trabeküler ağa düşük afinite göstermesi ve aynı zamanda yavaş salınım preparatının özelliği olarak vitreusta sürekli olarak düşük konsantrasyonda bulunması nedeniyle GİB artışına etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir.^{8,14}

Makula ödemi tedavisinde farklı dozlarda TA enjeksiyonu uygulanmakta ve çalışmalarda doza bağlı olarak farklı oranlarda GİB değişimleri bildirilmektedir. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) çalışma sonuçlarına göre 1mg İVTA uygulanan hastalarda GİB yükselme oranı %20 iken, 4 mg İVTA uygulanan hastalarda bu oran %40 bulunmuştur.¹¹ Uçar ve ark.²³ maküler ödem nedeniyle 4 mg TA enjeksiyonu yapılan 30 (%32,2) hastada izlem süresince 24 mmHg'nin üzerine çıkan GİB artışı saptamışlardır. Chuang ve ark.²⁴ retinal ven oklüzyonuna bağlı makula ödemi tedavisinde İVTA uyguladıkları çalışmanın 1 yıllık takibi sonunda, 2 mg İVTA yapılan grupta %38,9, 4 mg İVTA yapılan grupta %50 oranında 21 mmHg'nin üzerinde GİB değeri ve sırasıyla %5,6 ve %40,6 oranında anti-glokomatöz ilaç kullanımı bildirmişlerdir. DMÖ tedavisinde 1, 2 ve 4 mg İVTA uygulamasını karşılaştıran diğer çalışmalarda da 4 mg İVTA grubunda daha yüksek GİB trendi olduğu belirtilmiştir.^{25,26} Bizim çalışmamızda dirençli DMÖ tedavisi için

2 mg İVTA tercih edilmiştir ve üç aylık takip sonunda GİB >21 mmHg %25 oranında saptanmıştır. Bu doz ile yukarıda belirtilen çalışmalarla benzer şekilde görsel ve anatomik başarı sağlanmış ve 4mg dozaja göre daha düşük oranda GİB yüksekliği saptanmıştır.

DEX implantın ven dal tıkanıklığı üzerinde etkinliğinin araştırıldığı GENEVA çalışma grubunun randomize, çok merkezli çalışmasında DEX implantasyonu sonrası olguların %25'inde GİB yüksekliği izlenmiştir.¹⁵ DMÖ tedavisinde etkinliğin araştırıldığı MEAD çalışmasının 3 yıllık sonuçlarında ise başlangıca göre ≥ 10 mmHg GİB artış oranı %27.7 olarak bildirilmiştir.²⁷ Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde >21 mmHg GİB oranı DEX implant yapılan grupta %30 olup, %21 hastada ≥ 10 mmHg GİB artışı görülmüştür.

Literatürde dirençli DMÖ sonrası İVTA ve DEX implantı etkinlik ve yan etki profili açısından karşılaştıran bir çalışma bulunmamakla birlikte retinal ven oklüzyonlarında (RVO) iki ilacın etki ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ozkok ve ark.²⁸ yaptığı bevacizumab enjeksiyonlarına dirençli RVO'ya bağlı makula ödemi tedavisinde 4 mg İVTA ve DEX implantı karşılaştırıldığı çalışmada takip sonunda >21 mmHg GİB değeri İVTA grubunda %38, DEX grubunda ise %31 olarak tespit edilmiştir (p=0.46). Bizim düşük doz TA kullandığımız çalışmamızda da TA grubunda GİB yükseklik oranı daha düşük olmakla birlikte bu çalışmalarla benzer şekilde DEX grubu ile benzer oranda GİB yükselmesi görülmüştür. Çalışmamızdan farklı olarak Kiddee ve ark.²⁹ yaptığı bir meta-analizde intravitreal steroid enjeksiyonları sonrası TA yapılan hastalarda daha fazla sekonder OHT görüldüğünü belirtmişlerdir (4 mg İVTA sonrası %32, 0.7 mg DEX sonrası %15). Bu çalışmada sekonder OHT tanımı bizim çalışmamızdan farklı olarak 25 mmHg'nin üzeri kabul edilmekle birlikte TA dozu 4 mg olarak uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda 25 mmHg üzeri GİB artış oranları DEX grubunda bu çalışmayla oldukça benzer olmakla birlikte, TA dozunun 2 mg uygulandığı çalışmamızda bu oranın oldukça azaldığı görülmektedir. Bu durum göstermektedir ki, TA enjeksiyonları düşük doz uygulandığında OHT üzerine daha az etki göstermekte ve DEX enjeksiyonları ile benzer GİB artışına neden olmaktadır. Bu iki ilacın yan etki profillerinin gereğinde anlaşılabilmesi için farklı endikasyonlarda, farklı dozlarda TA uygulamalarının DEX implantasyonları ile karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda İVTA yapılan hastalarda pösodofakik lens oranı istatistiksel anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Bu durum TA enjeksiyonlarının yüksek oranda katarakt oluşumuna neden olması nedeniyle fakik hastalarda tercih etmemizden kaynaklanmaktadır.¹¹ Lens durumu ve steroidlerin GİB üzerine etkileri değerlendirildiği birçok çalışmada fakik ve pösodofakik hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır.³⁰ Bu nedenle, bizde çalışmamızda gruplar arasındaki lens duru-

munun farklılığının çalışma sonuçlarına etki oluşturmadığını düşünmekteyiz.

Literatürde kortikosteroid enjeksiyonları sonrası katarakt progresyonunda artış bildirilmiştir.^{15,26,28} GENEVA çalışmasında DEX grubunda % 1.3, SCORE çalışmasında 4 mg TA sonrası %4.3, Ozkok ve ark. çalışmasında ise TA sonrası %16, DEX implant sonrası ise %12 olarak bildirilen katarakt insidansı; istatistiksel anlamlı olamamakla birlikte görüldüğü gibi TA enjeksiyonlarında DEX implantasyonlarından fazladır.^{15,26,28} Çalışmamızda iki grupta da hiç bir hastada katarakt progresyonu görülmemiştir. Bu durum takip süremizin katarakt progresyonu için kısa olmasının yanı sıra TA grubunda fakik hastaların çoğunlukta olması ile açıklanabilir.

Dirençli DMÖ tedavisinde TA enjeksiyonlarının fonksiyonel ve anatomik başarı sağladığı ve etkisinin 3 ay kadar sürdüğü randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir.³¹ DEX implantın ise ilk 3 ay hızlı salınım, daha sonra yavaş salınım ile 6 ay boyunca etki ettiği belirtilmektedir.³² Randomize kontrollü çalışmalarda ilk 3 ay görme de artış ve makula kalınlığında azalma olduğu gösterilirken, ikinci 3 aylık dönemde ödem nüksü nedeniyle tedavi tekrarı gerektiği klinik çalışmalarda gösterilmiştir.^{33,34} Bu çalışmada iki grup ilaç etkinliği bakımından kıyaslandığında her iki grupta da tedavi sonrası 1. ayda istatistiksel anlamlı bir anatomik ve fonksiyonel iyileşme sağlandığı ve 3. ayda da stabilitesini koruduğu görülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlı yanları arasında retrospektif dizaynı, hasta sayılarının az olması ve kısa takip süresi yer almaktadır. Çalışmamızda tek doz steroid enjeksiyonlarının sonuçları değerlendirilmiştir. Bu nedenle bu çalışma kortikosteroid tedavilerin erken dönemde GİB artışı üzerine etkisini gösterilmektedir. İki ilacın uzun dönem sonuçlarının değerlendirilebilmesi için prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, kortikosteroid tedavilerin intravitreal uyguladığını sonrası OHT görülebilmektedir. Dirençli DMÖ tedavisinde İVTA ve DEX implant morfolojik ve fonksiyonel olarak benzer etkinlik göstermekle birlikte erken dönemde benzer oranda OHT oluşumuna neden olmaktadır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1964-74.
2. Kaynak S. Diabetik maküler ödem ve kanıta dayalı tedavi seçenekleri. *Ret-Vit* 2012;20:157-175
3. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
4. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.

5. Pravin U Dugel, Francesco Bandello, Anat Loewenstein .Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1321–35.
6. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118:1580–87.
7. Ciulla TA, Harris A, McIntyre N, et al. Treatment of diabetic macular edema with sustained-release glucocorticoids: intravitreal triamcinolone acetonide, dexamethasone implant, and fluocinolone acetonide implant. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:953-9.
8. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31:915-23.
9. Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G, et al. Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012;228:117-22.
10. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447–9.
11. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. 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.
12. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. The effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:482-91.
13. Armaly MF. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of response. *Invest Ophthalmol* 1965;4:187-97.
14. Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, et al. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptorpotency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics* 2009;2:58.
15. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.
16. Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:624-30.
17. Karaçorlu M, Özdemir H, Alacalı N, ve ark. Diffüz diabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal triamsinolon. *T Oft Gaz* 2003;33:488-97.
18. Zhioua I, Semoun O, Lalloum F, et al. Intravitreal dexamethasone implant in patients with ranibizumab persistent diabetic macular edema. *Retina* 2015;35:1429-35.
19. Aknin I, Melki L. Longitudinal study of sustained-release dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2016;2354:187-8.
20. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegatinib and bevacizumab. *Eye* 2009;23:181-5.
21. Alagöz N, Alagöz C, Yılmaz I, et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal dexamethasone implant. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016;32:44-49.
22. Vedantham V. Intraocular pressure rise after intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol* 2008;145:676-82.
23. Uçar D, Dikkaya F, Arvas S, ve ark. İntravitreal triamsinolon asetonid uygulaması sonrası göz içi basınç artışı görülme sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Türk J Ophthalmol* 2015;45:86-91.
24. Chuang LH, Yeung L, Wang NK, et al. Secondary ocular hypertension after intravitreal injection with 2 mg or 4 mg of triamcinolone in retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:325-28.
25. Hauser D, Bukelman A, Pokroy R, et al. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema: comparison of 1, 2, and 4 mg. *Retina* 2008;28:825-30.
26. Aref AA, Scott IU, Oden NL, et al. SCORE Study Investigator Group. Incidence, risk factors, and timing of elevated intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection for macular edema secondary to retinal vein occlusion: SCORE Study Report 15. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1022-9.
27. Maturi RK, Pollack A, Uy HS, et al. Ozurdex MEAD Study Group. Intraocular pressure in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone intravitreal implant in the 3-year mead study. *Retina* 2016;36:1143-52.
28. Ozkok A, Saleh OA, Sigford DK, et al. THE OMAR STUDY: Comparison of Ozurdex and Triamcinolone Acetonide for Refractory Cystoid Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2015;35:1393-400.
29. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2013;58:291-310.
30. Sonmez K, Ozturk F. Complications of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema and predictive factors for intraocular pressure elevation. *Int J Ophthalmol* 2012;5:719-26.
31. Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:624-30.
32. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289-96.
33. Arıkan Yorgun M, Toklu Y, Mutlu M. Comparison of early dexamethasone retreatment versus standard dexamethasone regimen combined with PRN ranibizumab in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2016 May 12. [Epub ahead of print]
34. Arıkan Yorgun M, Toklu Y, Mutlu M, et al. Efficacy of single-dose dexamethasone implantation in patients with persistent diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2015 Dec 7. [Epub ahead of print]