

# Diabetik Makula Ödeminde İntravitreal Triamsinolon Tedavisinin Santral Retina Duyarlılığına Etkisi

Yavuz BARDAK<sup>1</sup>, Arzu ÜZÜM<sup>2</sup>, Seçil CILLI<sup>3</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Diabetik makula ödemi (DMÖ)'nde İntravitreal triamsinolon tedavisinin (İTT) santral retina duyarlılığı üzerindeki etkisini saptamak.

**Materyal ve metod:** Daha önce en az 2 defa Argon Laser fotokoagulasyon (LFK) tedavisi almasına rağmen 'klinik olarak anlamlı DMO' olan 15 göz çalışmaya dahil edildi. Son LFK tedavisinden en az 6 ay sonra İTT (4 mg, 1 mi) uygulandı. Bilgisayarlı görme alanı (BSGA) (HFA 740) 'Santral 30-2', 'makula' eşik testleri, görme keskinliği, göziçi basıncı (GİB), biomikroskopik ve funduskopik muayeneleri İTT öncesinde ve sonrasında (L, 3. ve 6. ay) yapıldı.

**Bulgular:** İTT sonrası sırasıyla L, 3. ve 6. aylarda görme keskinliğinin olguların % 87 (13/15 olgu), % 73 (11/15) ve % 40 (6/15) 'nda arttığı saptandı; GİB yüksekliği (>21mmHg) % 27 (4/15), % 13 (2/15), % 7 (1/15) olguda izlendi. 'Santral 30-2' testinde iyileşme % 47 (7/15), % 33 (5/15), % 40 (6/15) olguda;

'makula eşik' testinde % 20 (3/15), % 27 (4/15), % 20 (3/15) olguda iyileşme gözlemlendi. Katarakt yoğunluğunda belirgin artış % 7 (1/15) olguda izlendi. İTT'ye bağlı intraoperatif komplikasyon, takiplerde retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, endoftalmi gibi komplikasyonlara rastlanmadı.

**Sonuç:** Argon LFK tedavisine cevap vermeyen DMÖ'nde İTT etkin ve güvenilir bir seçenek olabilir. İTT'nin etkinlik ve güvenilirliğinin tam olarak ortaya konması için daha geniş serilere ve daha uzun takibe ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Triamsinolon, retina duyarlılığı, diabetik makula ödemi,

## The Effect of Intravitreal Triamcinolone Treatment on Central Retinal Sensitivity in Diabetic Macular Edema

### SUMMARY

**Purpose:** To determine the effect of intravitreal triamcinolone treatment (ITT) on central retinal sensitivity in clinically significant

1 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Isparta, Doç. Dr.

2 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Isparta, Uzm. Dr.

3 Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Isparta, Arş. Gör. Dr.

macular edema (CSME) in diabetic patients. *Material and method:* Fifteen eyes with CSME, although previously having at least two session of argon laser photocoagulation treatment (LPT) were included in the study. ITT (4 mg) was applied at least 6 months after following the last LPT. Computerized visual field (HFA 740) (Central 30-2 and macular) threshold tests, visual acuity (VA), intra ocular pressure (IOP) and biomicroscopic, and funduscopy examinations were performed before and after (1st,3rd- and 6th months) ITT.

**Results:** Following the ITT (1st,3rd and 6th months respectively); VA increased in 87 % (13/15 eyes), 73 % (11/15), and 40% (6/15) of the cases. High IOP (>21mmHg) was observed in 27 % (4/15), 13% (2/15), 7% (1/15) of the cases. Improvement in C 30-2 test was observed in 47% (7/15), 33 % (5/15), and 40% (6/15) of the cases. Improvement in Macular threshold test was observed in 20% (3/15), 27% (4/15), and 20 % (3/15) of the cases and worsening of cataract was observed 7% (1/15) of the cases. Intraoperative complication of the ITT was not observed. Postoperatif complications such as retinal detachment, vitreous hemorrhage, endophthalmitis or other complications was not observed during the follow up period.

**Conclusion:** ITT may be a safe and effective alternative in DME cases that did not respond to Argon LPT but there is still need for the larger series and longer follow up periods.

**Key words:** Triamsinolon, Retinal Sensitivity, Diabetic Macular Edema,

(Ret - Vit 2003; 11 : 265-272)

## GİRİŞ

Diabetik Retinopati (DR) sık görülen körlük nedenlerinden biridir<sup>1,2</sup>. Diabetik makula ödemi (DMO) 20 yıl ya da daha uzun süredir hastalığı olan diabetik hastaların %20'den fazlasını etkiler<sup>1</sup>. 'Diabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması' (ETDRS) klinik olarak anlamlı makula ödeminde Laser fotokoagülasyon (LFK)'un belirgin bir yaran olduğunu göstermiştir. Fakat konvansiyonel LFK'na dirençli olgular da vardır<sup>2</sup>. Çalışmalar DMO olan gözlerin LFK tedavisine rağmen kötü prognoz sergileyebildiklerini göstermiştir<sup>2-4</sup>.

Triamsinolon, üveite sekonder ya da göziçi cerrahisine bağlı olarak ortaya çıkan kistoid makula ödemi tedavisi için perioküler enjeksiyon biçiminde lokal olarak uygulanan bir kortikosteroid süspansiyonudur<sup>5,6</sup>. Vitreiçi kortikosteroidler, proliferatif vitreoretinopati<sup>7,8</sup>; retinal neovaskülarizasyon<sup>9,10</sup>; ve koroidal neovaskülarizasyon'un<sup>11,12</sup> önlenmesi ve tedavisinde de kullanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı; LFK'a cevap vermeyen DMO'inde intravitreal triamsinolon tedavisinin (İTT) santral retina duyarlılığı üzerindeki etkisini saptamaktır.

## MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışmaya S. Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde DR tanısı ile takip ve tedavisi yapılan DMO olan 15 olgu dahil edildi. Her olgunun bir gözü çalışmaya alındı. Olguların tümünde daha önce en az 2 defa 'ETDRS' önerilerine göre Argon LFK tedavisi almasına rağmen klinik olarak anlamlı DMO vardı. Olgulara son LFK tedavisinden en az 6 ay sonra I mi içinde 4 mg olacak şekilde İTT uygulandı. Olgular İTT hakkında bilgilendirildi.

Bilgisayarlı Görme Alanı (BSGA) (HFA 740) 'Santral 30-2', 'maküla eşik' testleri, görme keskinliği, göz içi basıncı (GİB), biomikroskopik ve funduskopik muayeneleri olgulara İTT öncesinde ve sonrasında (1, 3 ve 6. ay) yapıldı. (Şekil 8.1)

İTT uygulama tekniği: Topikal tetrakain uygulamasını takiben %5 povidon iodin ile saha hazırlığı yapıldı. Triamsinolon; psödo fak gözlerde limbusun 3.5 mm fakik gözlerde limbusun 4.0 mm gerisinden; 1 mi içinde 4 mg olacak dozda; 30 G iğne ile yavaşça enjekte edildi. Enjeksiyon öncesinde GİB'nı düşürücü herhangi bir işlem uygulanmadı. Muhtemel komplikasyonları saptamak için optik sinir başının perfüzyonu indirekt oftalmoskopi ile kontrol edildi.

Humphrey Field Analyser (HFA) ile olguların Santral 30-2 eşik testi (beyaz zeminde üstünde beyaz uyarın ) yapıldı, bu test seçeneği santral 30 derecelik alanda, 76 noktada, ortalama retinal duyarlılığı ve o yaşa göre olması gereken retina duyarlılığından uzaklaşmayı 'ortalama sapma' (MD) olarak DB cinsinden verebilmektedir. Makula eşik testi ise fovea bölgesindeki santral 16 noktada retinal duyarlılığı DB olarak ölçerek vermektedir. Bu çalışmada bu 16 noktanın ortalaması alınarak kullanılmıştır<sup>13</sup>.

Katarakt yoğunluğunda artış ve ön segment muayenesi biomikroskop ile fundus

**Tablo - 1 : Olgu Özellikleri.**

	GRUP 1
OLGU (GÖZ) SAYISI	15
KADİN / ERKEK	9/6
ORTALAMA YAŞ	58,7 +/- 8,9
DIABET SÜRESİ (YİL)	11,4 +/- 4,3

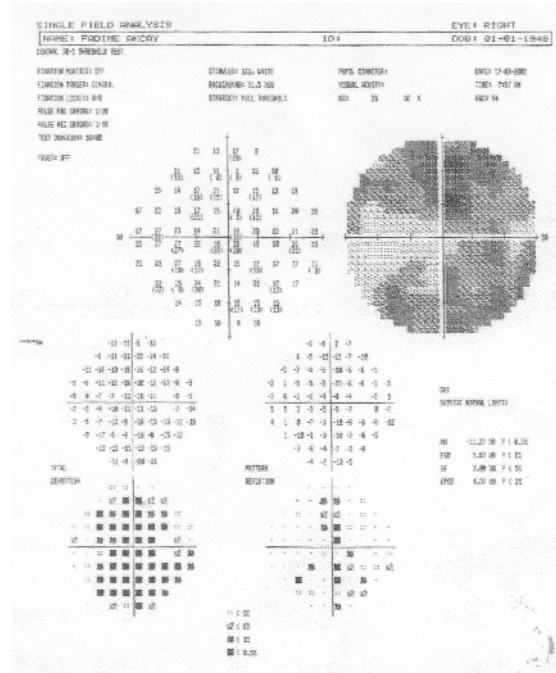
değişiklikleri ise indirekt oftalmoskopi ile saptanmaya çalışıldı. GİB, nonkontak 'air-puf tonometre ile ölçüldü. Görme keskinliği Snellen eşeli ile düzeltilmiş görme keskinliği olarak saptandı.

## BULGULAR

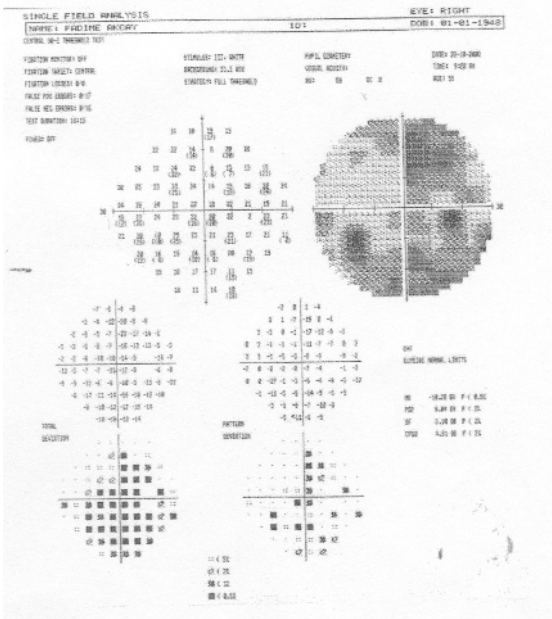
Olgu özellikleri Tablo l'de özetlenmiştir. Tablo-2'de tedavi öncesi ve sonrası L, 3. ve 6. aylardaki bulgular bildirilmiştir.

GİB, görme keskinliği, 'santral 30-2' eşik testi 'ortalama sapma değeri' ve 'makula eşik' testi ortalama değeri tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda elde edilen değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında (Wilcoxon Sign Rank test) anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

'Santral 30-2' testinde iyileşme tedavi sonrası L, 3. ve 6. aylarda % 47 (7/15), % 33 (5/15), % 40 (6/15) (Şekil: 1-4); 'makula eşik'



**Şekil 1 :** (Olgu 1) İnvitreal triamsinolon tedavisi öncesi C-30-2 görme alanı.



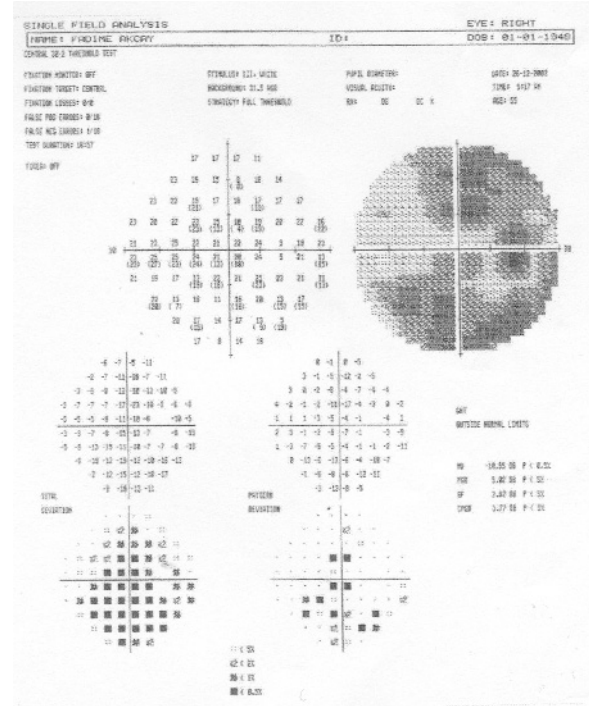
**Şekil 2 :** (Olgu 1) İntravitreal triamsinolon tedavisi sonrası 1.ay C-30-2 görme alanı.

testinde % 20 (3/15), % 27 (4/15), % 20 (3/15) iyileşme gözlemlendi (Şekil:5-8).

İTT sonrası 1, 3 ve 6. aylarda (sırası ile) yapılan kontrollerde; görme keskinliği olguların % 87 (13 olgu), % 73 (11), % 40<sup>6</sup> arttığı saptandı.

İTT sonrası 1, 3 ve 6. aylarda (sırası ile) yapılan kontrollerde; GİB yüksekliği (>21mmHg) % 27 (4), % 13 (2), % 7<sup>1</sup> olguda izlendi. Birinci ay kontrolde; GİB'ı yüksek çıkan 4 olguya timolol 2x1 başlandı, GİB'ı kontrol altına alındı, 3. ve 6. ay kontrollerinde timolol ile GİB'ı kontrol altında olan olgularda bir hafta ilaç kesildikten sonra tekrar GİB ölçüldü, ilaçsız olarak 3. ayda 2 gözde; 6. ayda 1 gözde GİB yüksek (>21mmHg) olarak saptandı ve ilaca devam edildi.

Katarakt yoğunluğunda belirgin artış % 7 (1/15) olguda 6. ayda izlendi. İTT'ye bağlı intraoperatif komplikasyon ile takiplerde retina dekolmanı, vitreus hemorajisi, endoftalmi gibi komplikasyonlara rastlanmadı.



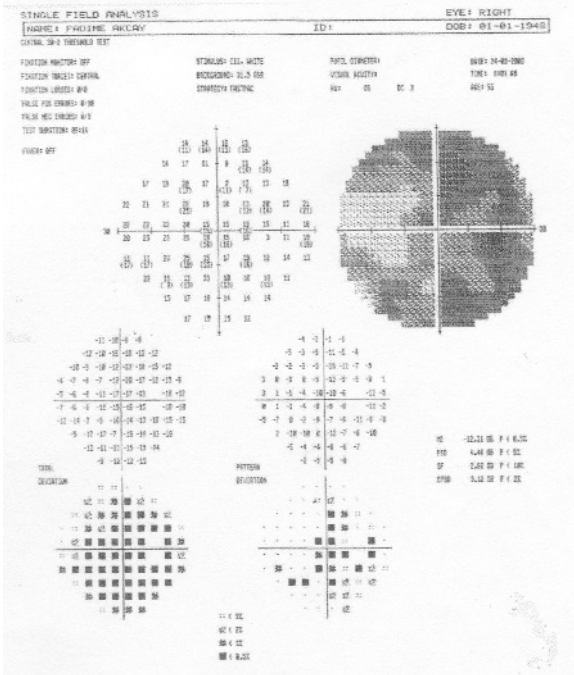
**Şekil 3 :** (Olgu 1) İntravitreal triamsinolon tedavisi sonrası 3. ay C-30-2 görme alanı.

## TARTIŞMA

Fokal makula ödeminin tedavisinde LFK'nın etkinliği bilinse de, diffüz makula ödeminin LFK ile tedavisi her zaman yeterince etkin değildir<sup>2,14</sup>. Difüz makula ödeminin tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) tavsiye edilmekte ve özellikle makula üzerinde traksiyon oluşturan vitreomakular bantların olduğu gözlerde uygulanmaktadır (IS-17). PPV'nin riskli, pahalı ve güç bir yöntem olması bunların ötesinde her olguda etkili olmayışı özellikle difüz DMÖ'nin tedavisinde yeni tedavi arayışlarını artırmaktadır.

DMÖ'nin patogenezinde iç kan retina bariyerinin yıkılması sorumlu tutulsa da patogeneze tanı olarak aydınlatılamamıştır. İskemik retina tarafından salgılanan endojen bir 'geçirgenlik' faktörünün olma olasılığı öne sürülmüştür<sup>6</sup>. Endojen faktörlerin bir grubu,

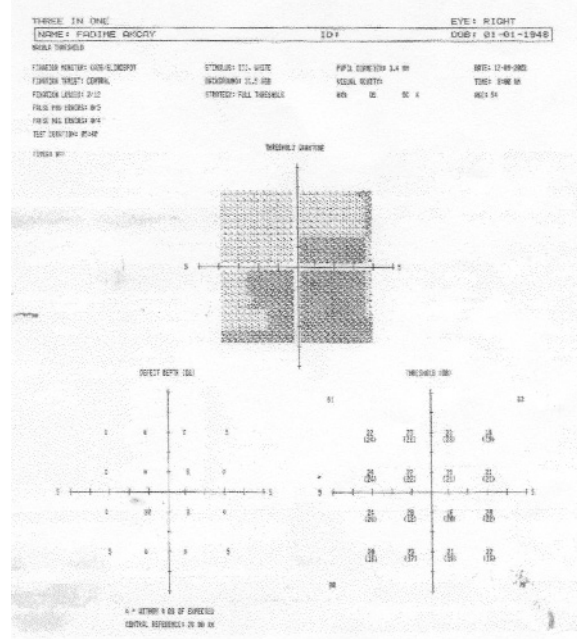




**Şekil 4 :** (Olgu 1) İntravitreal triamsinolon tedavisi sonrası 6.ay C-30-2 görme alanı.

prostoglandinler, vasküler geçirgenliğin bilinen mediatörleridirler. Kortikosteroidler; prostoglandinlerin üretildiği araşidonik asit yolağını inhibe edebildikleri için kistoid maküla ödemi tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Kortikosteroidler, bilinen bir vasküler geçirgenlik faktörü olan vasküler endotelial büyüme faktörünün üretimini de baskılayabilirler. Bir kortikosteroid süspansiyonu olan triamsinolon asetonidin kan retina bariyerinin yıkımını azalttığı gösterilmiştir<sup>18,19</sup>.

Triamsinolon vitreiğine uygulandıktan sonra, etki bölgesine maksimum bioyararlanımla ulaşırken subtenon enjeksiyonda yetersiz penetrasyon nedeniyle kan retina bariyerine daha düşük konsantrasyonda ulaşır<sup>18</sup>. Hayvan çalışmaları vitre içi enjeksiyonun 21 ila 41 gün süren bir depo oluşturduğunu göstermiştir<sup>20,21</sup>. Ek olarak bir glukokortikoid olan deksametazonun vitre

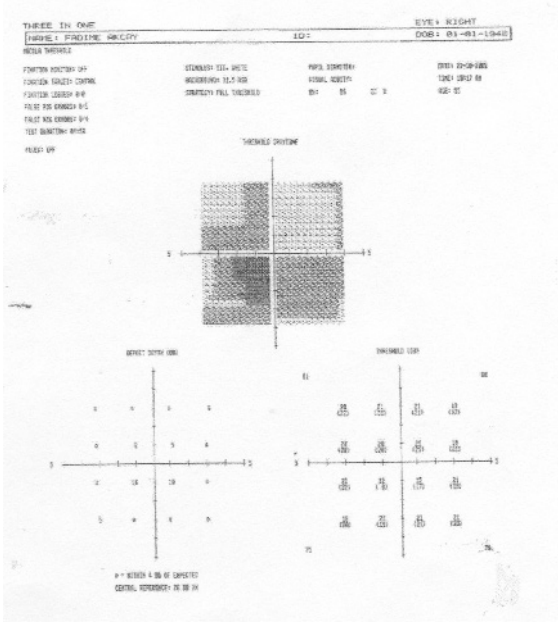


**Şekil 5 :** (Olgu 1) İntravitreal triamsinolon tedavisi öncesi makula eşik testi.

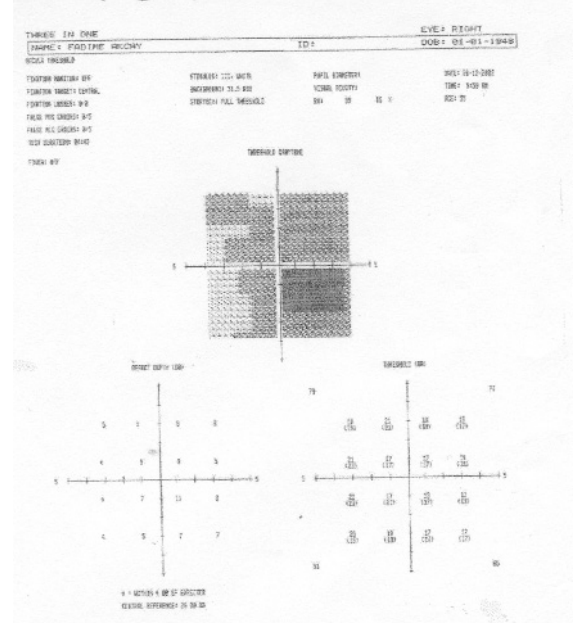
içinde yarı ömrü 2.5 saat iken triamsinolonun vitre içinde yarı ömrü 1.6 gündür<sup>21</sup>.

Vitreiçi kortikosteroidlerin güvenilirliği daha önceki hayvan<sup>22,23</sup> ve insan çalışmaları<sup>11,12</sup> ile gösterilmiştir. Komplikasyonlar enjeksiyona ya da kortikosteroid süspansiyonuna bağlanabilir. Enjeksiyona bağlı potansiyel komplikasyonlar retina dekolmanı, vitreiçi kanama ve endoftalmiyi içerir<sup>11,12</sup>. Bu çalışma gurubunda böyle komplikasyonlar izlenmemiştir.

Kortikosteroidlere atfedilen ana komplikasyonlar glokoni ve katarakttır. Bizim çalışmamızda İTT sonrası 1, 3 ve 6. aylarda (sırası ile) yapılan kontrollerde; GİB yüksekliği (>21mmHg) % 27 (4/15), % 13 (2/15), % 7 (1/15) olguda izlendi. GİB'ları yüksek olan olgularda topikal timolol ile GİB'ları kontrol altına alınmıştır. Bizim çalışmamızda 6 aylık takip sonrasında bir gözde katarakta belirgin ilerleme gözlenmiştir. Çalışmamızda lens



**Şekil 6 :** (Olgu 1) İntravitreal triamsinolon tedavisi sonrası 1. ay makula eşik testi.



**Şekil 7 :** (Olgu 1) İntravitreal triamsinolon tedavisi sonrası 3. ay makula eşik testi.

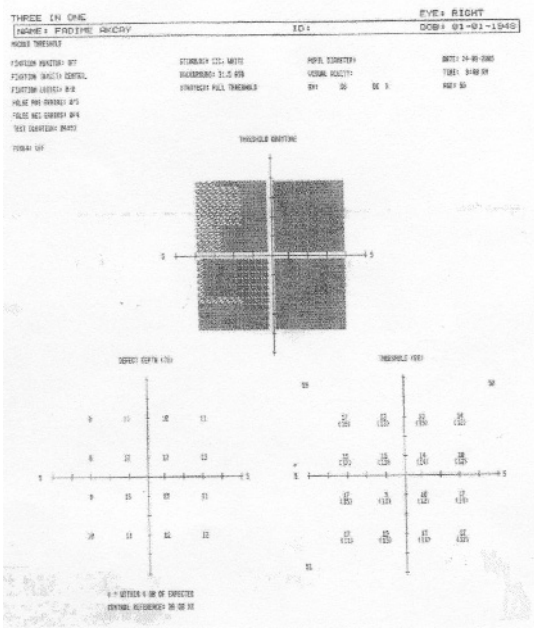
kesafeti incelemesi biyomikroskop ile yapıldığı için ancak belirgin değişiklikler saptanabilmiştir. Lens kesafetindeki değişiklikleri daha hassas değerlendirmeler için ileri tetkiklere ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda lens kesafetinde artış bulgularındaki değişimler gözle bireysel değerlendirme yapılarak değerlendirildiği için istatistiksel bir incelemeye alınmamıştır.

İTT ile sağlanan DMÖ'indeki azalma morfolojik olarak OCT ile gösterilmiştir<sup>19</sup>. İTT konusunda; bu güne kadar yapılan çalışmalarda fonksiyonel değerlendirme genellikle görme keskinliği ile yapılmıştır bizim çalışmamızda makula bölgesindeki retinal duyarlılık BSGA ile değerlendirilmiştir.

Diabetik olgularda 'entoptik perimetre' ile 'klinik olarak anlamlı makula ödemi'nin erken tanısının görme keskinliğinin azalmasından ve

'Amsler grid' testinden önce mümkün olduğu ve bu olgularda santral retinal duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir<sup>24</sup>. Tarayıcı Laser oftalmoskop ile yapılan fundus perimetri<sup>25</sup> ve BSGA ile 'makula eşik' testinde<sup>26</sup> DMÖ'de makula ışık duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da 'santral 30-2' testinde iyileşme % 47 (7/15), % 33 (5/15) ve % 40 (6/15) ; 'makula' eşik testinde % 20 (3/15), % 27 (4/15) ve % 20 (3/15) iyileşme gözle. Bizim çalışmamızda da İTT tedavisinin santral retina duyarlılığında yukarıda belirtilen oranlarda iyileşme oluşturduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı.

Çalışmamızda İTT sonrası 1., 3. ve 6. aylarda (sırası ile) yapılan kontrollerde; görme keskinliği olguların % 87 (13/15), % 73 (11/15) ve % 40 (6/15) arttığı saptandı. Bu sonuçlar



**Şekil 8 :** (Olgu 1) İntravitreal triamsinolon tedavisi sonrası 6. ay makula eşik testi.

diğer çalışmalarda<sup>19,27</sup> da belirtildiği gibi İTT tedavisinin görme keskinliği üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir.

Sonuç olarak; İTT konvansiyonel laser fotokoagülasyona cevap vermeyen diabetik makula ödeminin tedavisi için ümit vaat eden bir yöntemdir. Uzun dönem etkinlik ve güvenilirlik ile yeniden tedavi gereksinimini değerlendirmek için ilave çalışmalar gerekmektedir.

**Tablo - 2 :** Tedavi öncesi ve sonrası bulgular

	Tedavi Öncesi	1. ay kontrol	3. ay kontrol	6. ay kontrol
Ortalama GİB (mmHg)	17,3+3,4	18,4+4,6	18,1+4,8	17,4+4,1
Görme keskinliği (Göz sayısı)				
0,1	3	1	2	3
0,2	2	2	3	3
0,3	4	2	1	1
0,4	4	3	2	3
0,5	2	2	3	2
0,6	0	4	4	3
0,7	0	1	0	0
BSGA	-18,2+10,3	-16,9+12,5	-17,9+11,7	-18,9+13,4
Santral 30-2(MD) (DB)				
BSGA	15,3+5,2	14,5+6,3	13,8+7,2	15,7+7,6
Makula eşik (DB)				

BSGA: Bilgisayarlı Görme Alanı, MD: (Mean Deviation) Ortalama Sapma, DB: Desibel, GİB: Göziçi Basıncı

**KAYNAKLAR**

- 1- Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91:1464-1474.
- 2- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number I. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1796-1806.
- 3- Bresnick GH: Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90 :1301-1317.
- 4- Lee CM, Oik RJ: Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98:1594-1602.
- 5- Stern AL, Taylor DM, Dalburg LA et al: Pseudophakic cystoid maculopathy: a study of 50 cases. *Ophthalmology* 1981; 88: 942-946.
- 6- Suckling RD and Maslin KF: Pseudophakic cystoid macular oedema and its treatment with local steroids. *Aust N Z J Ophthalmol* 1988; 16: 353-359.
- 7- Tano Y, Chandler D and Machemer R: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 810-816.
- 8- Jonas JB, Hayler JK and Panda-Jonas S: intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1064-1067.
- 9- Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R et al: The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 34-40.
- 10- Danis RP, Bingaman DP, Yang Y et al: Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 1996; 103: 2099-2104.
- 11- Challa JK, Gillies MC, Penfold PL et al: Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998; 26: 277-281.
- 12- Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM et al: intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000; 20: 244-250.
- 13- Halley MJ: STATPAC user's guide. San Leandro, Calif. Allergan Humphrey, 1986.
- 14- McDonald HR and Schatz H: Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina* 1985; 5:65-72.
- 15- Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Jr and Rubsamen PE: Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121: 405-413.
- 16- Ikeda T, Şato S, Katano T et al: Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 12-14.
- 17- Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA et al: Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000;130: 178-186.
- 18- Wilson C A, Berkowitz B A, Şato Y et al: Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1155-1159.
- 19- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al: intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 5: 920-927.
20. Schindler RH, Chandler D, Thresher R et al: The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982;93: 415-417.
- 21- Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW et al: Clearance of triamcinolone from vitreous. *Arch Ophthalmol* 1985;103: 1567-1569.
- 22- McCuen BW, III, Bessler M, Tano Y et al: The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 785-788.
- 23- Machemer R, Sugita G and Tano Y: Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77: 171-180.
- 24- Brown JC, Kylstra JA, Mah ML: Entoptic perimetry screening for central diabetic scotomas and macular edema. *Ophthalmology*. 2000;107:755-9.
- 25- Rohrschneider K, Bultmann S and Gluck R, et al: Scanning laser ophthalmoscope fundus perimetry before and after laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular edema. *Anı J Ophthalmol*. 2000; 129:27-32.
- 26- Hudson C, Flanagan JG, Turner GS et al: rnlfluence of laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema (DMO) on short-wavelength and conventional automated perimetry. *Diabetologia*. 1998;41:1283-92.
- 27- Jonas JB, Degenring R: İntravitreal injection of crystalline triamcinolone acetonide in the treatment of diffuse macular oedema. *Klin Mon Augenheilkd* 2002; 6: 429-432.