

Vitrektomili Tavşan Gözlerinde İntravitreal Triamsinolon Asetonid Toksisitesinin Tayini

Assessment of Toxicity of Intravitreal Triamcinolone Acetonide in Vitrectomized Rabbit Eyes

Murat SÖNMEZ¹, Bülent DOĞU², Melih H. ÜNAL³, Ümmühan İŞOĞLU ALKAÇ⁴, Şükrü YILDIRIM⁵, Oğuz GÜLECEK⁶

ÖZ

Amaç: İntravitreal Triamsinolon Asetonidin (TAA) vitrektomili tavşan gözlerinde değişik zaman aralıklarında toksisitesini elektrofizyolojik ve patolojik testlerle değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Elli dört tavşanın her iki gözüne vitrektomi yapıldı ve sağ gözlerine değişik dozlarda TAA enjekte edildi. Sol gözlerine kontrol gözü olarak 0.2 ml BSS verildi. Cerrahi öncesi ve TAA uygulama sonrası takip zamanlarında elektroretinografi uygulandı. Tavşanlar planlı izlem anlarında öldürüldükten ve gözler enükle edildikten sonra ışık mikroskobu ile incelendi.

Bulgular: Yirmi sekiz günlük izlem süresince 4 mg TAA uygulanan grupta elektrofizyolojik, histopatolojik ve oftalmolojik incelemede toksisite bulgusu saptanmadı. İlacın kalış süresi ve dozuna bağlı olarak, 6 mg ve 8 mg TAA gruplarında ERG'de b dalgasında düşüklük (özellikle 8 mg'da ve 6 mg'ın geç dönemlerinde) ve retina tabakalarında değişik derecelerde nekroz, atrofi, dizorganizasyon ve fibrozis gelişimi gözlemlendi.

Sonuç: İntravitreal uygulanan 4 mg. TAA eliminasyon süresinin kısa olması ve yan etkisinin düşük olması nedeni ile güvenilir tedavi yöntemidir. Bu sınırın üzerindeki dozlar retinada ciddi toksisite oluşturabilir ve dikkatli kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Triamsinolon asetonid, vitrektomi, intravitreal, elektroretinografi.

ABSTRACT

Purpose: We evaluated the toxicity of Triamcinolone acetonide (TAA) which was administered intravitreally to vitrectomized rabbit eyes in the different doses through different time periods by using electrophysiological and pathological tests.

Materials and Methods: Vitrectomy was performed in both eyes of 54 rabbits and different doses of TAA were injected intravitreally into the right eyes. Left eyes served as controls and received 0.2 ml. of balanced salt solution (BSS). Electroretinography was performed before surgery and at follow-up periods after TAA administration. Then the rabbits were sacrificed at planned follow-up periods and the eyes were enucleated. Light microscopy examination was performed.

Results: During the 28-days period, 4 mg. TAA group never showed any toxicity sign in electrophysiological, histopathological and ophthalmological examinations. 6 mg and 8 mg TAA groups showed a decline in b-wave amplitude in ERG (especially in 8 mg group and at the late phases of 6mg group), and necrosis, atrophy, disorganisation, fibrosis at the retinal layers in varying degrees according to duration period and dose of the drug.

Conclusions: 4 mg triamcinolone acetonide can be administered safely as an intravitreal application with its short effective half life and low side effect incidence. Doses above this limit may be very toxic to the retina.

Key Words: Triamcinolone acetonide, vitrectomy, intravitreally, electroretinography.

Ret-Vit 2006;14:245-250

Geliş Tarihi : 24/03/2006

Kabul Tarihi : 21/07/2006

Received : March 24, 2006

Accepted: July 21, 2006

- 1- TSK Asker Hastanesi Göz Servisi, Eskişehir, Uzm. Dr.
- 2- TSK Asker Hastanesi Göz Servisi, İstanbul, Uzm. Dr.
- 3- GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Göz Servisi, İstanbul, Doç.Dr.
- 4- İstanbul Üniversitesi Tıp Fak. Fizyoloji A. D, İstanbul, Doç.Dr.
- 5- GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Patoloji Servisi, İstanbul, Doç.Dr.
- 6- GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Göz Servisi, İstanbul, Prof.Dr.

- 1- M.D., Turkish Military Hospital, Ophthalmology Clinic, Eskişehir/TURKEY SÖNMEZ M., msonmez87@hotmail.com
- 2- M.D. Turkish Military Hospital, Ophthalmology Clinic, Kasımpaşa İstanbul/TURKEY DOĞU B.,
- 3- M.D. Associate Professor, GATA Haydarpaşa Training Hospital, Dept. of Ophthalmology İstanbul/TURKEY ÜNAL M.H.,
- 4- M.D. Associate Professor, İstanbul University, Medical Faculty Dep of Physiology, İstanbul/TURKEY ALKAÇ U.I.,
- 5- M.D. Associate Professor, GATA Haydarpaşa Training Hospital Dept. of Pathology, İstanbul/TURKEY YILDIRIM Ş.,
- 6- M.D. Professor, GATA Haydarpaşa Training Hospital, Dept. of Ophthalmology, İstanbul/TURKEY GÜLECEK O.,

Correspondence: M.D., Murat SÖNMEZ
İgrip Çikmazı Sok. No: 3/9 Fenerbahçe 81030 İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Oküler inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kortikosteroidler uzun süredir kullanılmaktadır.¹ Hedef organa ilaç erişimini artırmak ve sistemik yan etkileri azaltmak için ilaçların lokal kullanımı tercih edilmektedir. Oküler kortikosteroidlerin topikal, subkonjunktival, retrobulber enjeksiyonları yaygın kullanılmakla birlikte direkt göz içine uygulama ile yüksek konsantrasyonda ilacın tedavi edici etkisi artacaktır.² Machemer, Tano ve diğer araştırmacılar kortikosteroidlerin direkt göz içine kullanımını denediler ve bundan sonra intravitreal enjeksiyon yaygın kullanılmaya başlandı.^{3,4} Bazı deneysel çalışmalar intravitreal steroidlerin kullanımına ait cesaret verici sonuçlar yayınladı.⁵ Düşük toksisitesi ve yüksek etkinliği ile triamsinolon asetonid (TAA) diğer kortikosteroidler arasında önemli yeri vardır.^{6,7} Sentetik uzun etkili bir kortikosteroid olan triamsinolon asetonid kan retina bariyer yıkılması ve sızıntısını azaltır.⁸ Genelde intravitreal 4 mg dozunda kullanılmaktadır.^{9,10} Bununla birlikte, bazı çalışmalarda tedavide daha yüksek konsantrasyonlarda (10-25 mg) uygulandığı belirtilmiştir.^{11,12} Proliferatif göz hastalıklarının tedavisinde vitrektomi rutin olarak uygulanmaktadır.¹³ Çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde TAA'ın vitrektomiyeye kombine edilmesinin yararlı olacağı görüşü giderek yayılmaktadır.¹⁴⁻¹⁸ Triamsinolonun vitrektomi sonrası göz boşluğuna verilmesi etkinliğini artırmakla beraber bilinmeyen farklı toksik etkilere neden olabilir.

Biz bu çalışmada aşağı yukarı rutin kullanıma girmiş 4 mg'lık intravitreal doz ile 6 ve 8 mg'lık dozların vitrektomize gözlerde retinal toksisitesini araştırarak endikasyon halinde hangi dozların kullanılabileceğini belirlemeği amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ortalama 2 kg. ağırlığında 54 albino tavşanın 108 gözünde çalışma yapıldı. Triamsinolon asetonid (Kenakort A Bristol-Myers Squibb 40 mg/ ml ampul) kullanıldı. Hayvan çalışması için GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Araştırma Etik Komitesinden izin alındı ve hastanenin hayvan çalışmaları yönergesine uyuldu. Cerrahi öncesi, cerrahi anı ve cerrahi sonrası tüm işlemler genel (5mg./kg. ketamine hidroklorid ve 5mg./kg. ksilazin karışımı IM enjekte edilerek) ve proparakain hidroklorid topikal anestezisi altında yapıldı. Çalışmaya katılan tavşanların gözleri biyomikroskopi, pupil dilatasyonu ile indirekt oftalmoskopi ile muayene edildi ve ERG ölçümleri alındı. Sağ gözleri çalışma ve sol gözleri kontrol olarak opere edildi. Her biri 6 tavşandan oluşan 9 grup oluşturuldu. Grup 1, 2 ve 3 tavşanlara 4 mg/ 0.1ml Grup 4, 5 ve 6 tavşanlara 6mg/ 0.15ml, Grup 7, 8 ve 9 tavşanlara ise 8mg/ 0.2ml TAA intravitreal uygulandı. Farklı dozda TAA uygulanan gruplardan 1, 4 ve 7'nin 3. gündeki izlemi Grup I, grup 2, 5 ve 8'in 15. gündeki izlemi Grup II ve grup 3, 6 ve 9'un 28. günde izlemi Grup III olarak sınıflandırıldı (Tablo 1).

Cerrahi İşlem

Tropikamid %1 ve fenilefrin %2.5 damlatılarak pupil dilatasyonu sağlandı. Kapak ve konjunktivalar serum fizyolojik ile seyreltilmiş betadin solüsyonu ile irriga edildi. Kapak spekulumu yerleştirildi. Üstten limbal olarak Westcott makaslarla konjunktiva fornix tabanlı disseke edildi. Limbustan 3 mm geriden üst temporal kadrandan mikrovitreale 19 g bıçakla bir sklerotomi açıldı ve buraya 6/0 vikril sütür yerleştirildi. Kornea üzerine metil selüloz döküldü ve bir kontakt lens yerleştirildi. Ucuna infüzyon slivi monte vitrektomi probu sklerotomiden sokularak BSS solüsyonu idamesiyle vitrektomi yapıldı. Vitrektomi sona erince önceden konulan sütürle sklerotomiler, gözler ilave enjeksiyona izin verecek şekilde hafif hipoton bırakılarak kapatıldı. Sağ gözlere değişik dozlarda tüberkülin enjektörlerine önceden çekilerek hazırlanmış TAA, sol gözlere 0.2 ml BSS sütür kenarından sklerotomi içinden geçilerek 26 g'luk kanül yardımıyla ön vitreye yavaşça enjekte edildi. Cerrahi sonunda tobramisin damla ve merhem sürüldü. Cerrahi sırasında önemli komplikasyon gelişen gözler çalışma kapsamından çıkarılarak yeni tavşanlarla cerrahi işlemler gruptaki başlama sayıları tutacak şekilde tekrarlandı.

Her izlem grubu (GI, GII, GIII) izlem dönemlerinde ön segment, göz tansiyonu, pupil dilatasyonu ile indirekt oftalmoskopik, elektrofizyolojik ve hayvanlar sakrifiye edilerek ışık mikroskopisi ile histopatolojik olarak değerlendirildi.

Elektroretinografi (ERG)

Nihon Kohden RM-6000 serisi alet kullanıldı. Tavşanlar 30 dk karanlıkta tutuldu. Pupil dilatasyonu yapıldı; genel ve topikal anestezisi altında kornealarına altın tabanlı unipolar kontakt lensler (jet elektrod) yerleştirildi. Negatif elektrod alın derisi altına ve toprak elektrodu jellenerek kulağa yerleştirildi. Karanlık uyumlu zayıf uyarı yanıtı (Step 1), karanlık uyumlu güçlü yanıt (Step 2) ve ışığa uyumlu güçlü yanıt (Step 4) kaydedildi. Her basamak için 10 testin ortalaması alındı; enjeksiyon öncesi ve sonrası b-dalga amplitüdüleri mikroV cinsinden ölçüldü.

Histopatolojik Değerlendirme

Her grup izlem süresi sonunda intrakardiyak pentobarbital enjekte edilerek sakrifiye edildi. Gözler enükle edilikten sonra %10 formaldehit solüsyonunda 24 saat fikse edildi. Parafin kesitler hematoksilin-eozin boyası ile boyandı. Retina tabakaları ışık mikroskopu ile incelendi. Toksikite bulguları fokal veya diffüz olarak normal, dizorganize, atrofik ve nekrotik şeklinde değerlendirildi.

G-I 3.gün	G-II 15.gün	G-III 28.gün	TAA Dozu (mg.)
1	2	3	4
4	5	6	6
7	8	9	8

Tablo 1: Triamsinolon asetonid (TAA) dozu ve izlem sürelerine göre tavşan gruplarının sınıflaması.

Gruplar ve İzlem dönemleri	b- dalga amplitüdü (mikroV, Ort.±st. sapma)		P değeri
	Cerrahi öncesi	Cerrahi sonrası	
Grup 1 (3. gün)	39,15 ± 8,29	42,36 ± 3,29	0,917
Grup 2 (15. gün)	61,10 ± 9,50	37,13 ± 2,50	0,345
Grup 3 (28. gün)	94,68 ± 7,20	84,28 ± 8,80	0,463
Grup 4 (3. gün)	57,92 ± 8,35	35,27 ± 6,94	0,028*
Grup 5 (15. gün)	114,89 ± 2,20	34,07 ± 9,04	0,028*
Grup 6 (28. gün)	101,58 ± 5,20	44,03 ± 1,98	0,028*
Grup 7 (3. gün)	61,90 ± 1,08	19,23 ± 1,20	0,028*
Grup 8 (15. gün)	109,91 ± 6,60	6,95 ± 1,37	0,028*
Grup 9 (28. gün)	59,44 ± 6,70	9,33 ± 1,81	0,028*

(İntravitreal TAA dozu Grup 1, 2, 3 için 4 mg., Grup 4, 5, 6 için 6 mg. ve Grup 7, 8, 9 için 8 mg.)

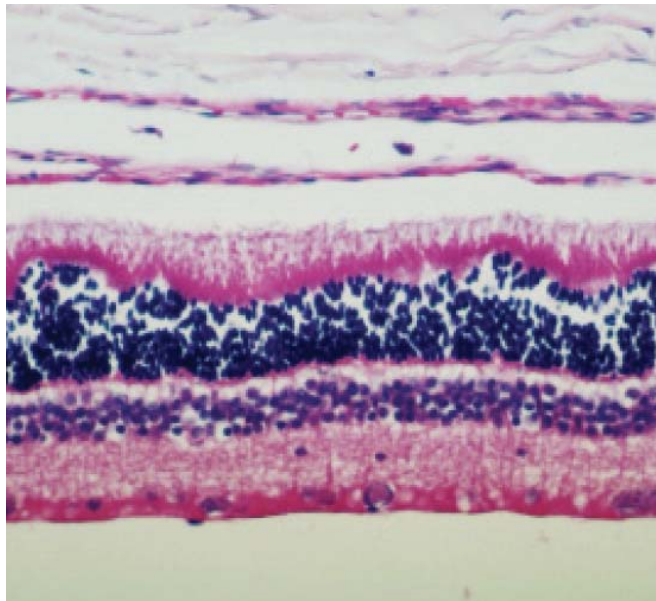
Tablo 2: Cerrahi girişim öncesi ve sonrası izlem dönemlerine ait elektroretinografi (ERG) ile b-dalga amplitüd ölçüm değerleri (* p<0.05 anlamlı)

İstatistiksel analiz için sayısal ölçümlerde tek yönlü ANOVA, Kruskal Wallis varyasyon analizi, Tukey HSD testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güvenlik aralığında değerlendirildi ve p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Klinik Bulgular

Biyomikroskopi ve göz dibi incelemelerinde cerrahi sonrası erken dönemde izlenen TAA kalıntıları 28 günlük izlemede tüm gözlerde tamamen kayboldu. Ön ve arka segment iltihabi ve aşırı göz içi basıncı artışı test ve kontrol gruplarında izlenmedi.



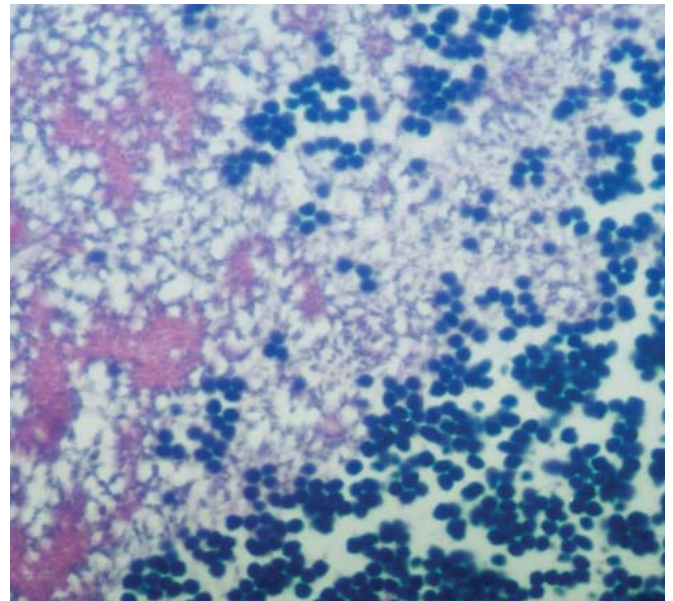
Resim 1: Retina dış nükleer tabaka ve kon-rod hücrelerinde dizorganizasyon. (HE boyası ile).

Elektrofizyoloji ve Histopatoloji

Kontrol gözleri cerrahi öncesi ve sonrasında normal ERG ve histopatolojik sonuçlara sahipti.

Grup 1, 2, 3 tavşanlara 4 mg TAA uygulandı ve 3-15-28 günlerdeki tüm incelemelerde ERG ölçümleri normaldi. Cerrahi öncesi ve sonrası b-dalga amplitüdülerinde istatistiksel olarak anlamlı fark (p>0.05) saptanmadı ve histolojik incelemede retinal yapılarda toksik değişiklikler görülmedi (Tablo 2).

6 mg TAA alan gruplarda (4, 5, 6) tüm ERG dalgalarında hafif azalma saptandı. Cerrahi öncesine göre sonrası izlemlerde b-dalga amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar vardı (Tablo 2). Histopatolo-



Resim 2: Retina iç ve dış nükleer tabakalarında diffüz nekroz ve atrofi. (HE boyası ile).

jik incelemede 3. günde retinal hasarlanma/ bozulma gözlenmez iken 15. ve 28. günde yalnızca orta seviyede alt retinal fokal toksisite bulguları (dış ve iç nükleer tabakalarda fokal nekroz, fibrozis, dejenerasyon) gözlemlendi (Resim 1).

Sekiz mg uygulanan 7, 8 ve 9. gruplarda cerrahi sonrası tüm izlem dönemlerinde düz bir ERG trasesi elde edildi. Cerrahi sonrası erken dönemde dahi b-dalga amplitüdünde cerrahi öncesine göre %80-100 lük azalma vardı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2). 15 ve 28. gün yanı sıra 3. gün parafin kesitlerinin histopatolojik incelemesinde alt retinal yapıda şiddetli harabiyet (yaygın nekroz ve atrofi, retinal hücre tabakalarında ayrılma) izlendi (Resim 2).

TAA dozlarına göre cerrahi sonrası b-dalga amplitüdü karşılaştırıldığında, 4 mg uygulanan gruplara nazaran 6 ve 8 mg gruplarında amplitüdde anlamlı azalma izlendi ($p < 0.05$). Ayrıca, 6 ve 8 mg grupları arasında da anlamlı farklılıklar vardı ($p < 0.01$).

TARTIŞMA

Steroidler özellikle inflamasyonun erken dönemlerinde reaktif inflamatuvar olayları baskılayarak proliferasyon oluşumunu ve kan-göz bariyerinin bozulmasını azaltırlar; doğrudan hücre mitozu ve anjiyogenezisi inhibe ederler.^{19,20} Güçlü antiinflamatuvar etkisi ile kortikosteroidler diğer hastalıklarda olduğu gibi göz hastalıklarında da değişik yollarla kullanılmaktadır. İntravitreal uygulama ilacın sistemik etkilerini ortadan kaldırırken uygun dozunun hedef organa hızlı ulaşmasını sağlar.³ İntravitreal TAA (9 α -hidroksiprednizolon) 1980'lerde ilk kez kullanıldı.^{4,21} Tano ve ark. çalışmalarında 1 mg TAA'in intravitreal enjeksiyonu ile retina dekolmanının %34, neovaskülarizasyon ve fibroz proliferasyonunun %54 azaldığını bildirdiler.⁴ TAA diğer steroidlere göre orta seviyede antiinflamatuvar etki gösterse de yavaş yayılan lokal depo formunun kronik oküler hastalıklarda uygun ilaç modeli olduğu kanaati yaygınlaşmaktadır. Çeşitli çalışmalarda intravitreal enjeksiyonunun güvenli ve etkili yöntem olduğu bildirilmiştir.^{6,22} Proliferatif vitreoretinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve makula ödemi tedavilerinde intraoküler TAA kullanımı yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır.^{9,23-26}

Bazı çalışmalar TAA tedavisinde görülen toksisitenin ilacın kendinden çok taşıyıcılarından kaynaklandığını ve TAA süspansiyonunun taşıyıcılarından arındırılarak enjekte edilmesini önerir.^{14,15,27} Oysa, Danis RP ve ark. ek-südatif yaşa bağlı makula dejenerasyonunda parenteral TAA taşıyıcılarına, benzolkonyum klorid ve polisorbata 80, bağlı toksisite gelişmediğini bildirdiler.¹⁰ Yeung ve ark. benzil alkonyum taşıyıcısının ARPE¹⁹ hücre canlılığında belirgin kötü etki oluşturmadığını ve sitotoksik etkinin büyük oranda TAA etkisi ile oluştuğunu gösterdiler.²⁸ ARPE hücreleri in vitro olarak differansiye ve proliferere olabilen ve RPE hücrelerinin in vivo morfolojik ve fonksiyonel özelliklerine sahiptir.^{29,30}

Konvansiyonel TAA ürünleri günlük uygulamada süspansiyondan taşıyıcıları çıkarılmadan kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda taşıyıcıları çıkartmadan kullandık ve taşıyıcılara ait akut inflamatuvar reaksiyon veya yan etki gözlemlemedik. Retinal toksisitenin en önemli nedenlerinden biri dokunun ilaca maruz kalma süresi olup vitreden klirensi de önemlidir. İlaç dozu, yaş, hastalık tipi, uygulanan tedavi modeli ve parenteral TAA formunun taşıyıcı maddesi ilacın gözden uzaklaşma süresini etkiler.^{9,22,31-33} Vitrektomize tavşan gözlerinde ortalama TAA eliminasyon zamanı bazı çalışmalarda 16 gün^{31,34} ve bir klinik çalışmada ise bir hafta olarak belirtilmektedir.³⁵ Nonvitrektomize vakalarda eliminasyon süresi daha uzundur ve steroidlerin klirensleri arasında belirgin farklılıklar olabilir.^{31,33} Çalışmamız sırasında tüm tavşan gözlerinde 3. günde TAA kalıntısı vardı. Önceki çalışmalarda olduğu gibi 4 mg grubunda 15. günde TAA kalıntısı saptanmadı.^{31,34} Oysa, 6 mg TAA uygulanan grubun üçte birinde, 8 mg. verilen grubun ise tamamında 15. günde ilaç artığı vardı. Yirmi sekizinci gün kontrolünde hiçbir grupta TAA kalıntısı görülmedi.

Toksikolojik çalışmalar intraoküler 1 mg/ml. TAA'un gözde güvenli olduğunu göstermiştir.^{21,22,32} Çoğu insan çalışmaları 4 mg intravitreal (1 mg/ml vitre eşdeğeri) doz kullanırken bazıları 20-25 mg (6.25 mg/ml vitre) dozlarını uyguladı. Uluslararası bir olgu serisinde 348 gözde intravitreal 20-25 mg TAA uygulanmasına karşın gözlerin hiçbirinde retina dekolmanı veya herhangi bir retinal lezyon gelişmediği rapor edildi.³⁶ Oysa, Yeung ve ark. kendi hücre kültür çalışmalarında daha yüksek konsantrasyonlarda tüm kortikosteroidlerin ARPE 19 hücrelerine toksik olabileceklerini ve bu nedenle, intravitreal kortikosteroid kullanımı için üst limit dozların tanımlanması gerektiğini rapor ettiler.^{28,37} Ancak bu sonuçlarına dayanarak, TAA'un bir hücre tipine toksik etkisinin saptanmasının ilacın diğer hücrelere de toksik olacağını göstermeyeceğini ve retinanın farklı hücrelerine değişik etkiler gösterebileceğini bildirdiler.

Kıvılcım ve ark. 4 mg. intravitreal TAA'un silikon dolu vitrektomize gözlerde herhangi bir toksik bulgu göstermeden güvenle kullanılabileceğini bildirdiler.³² ERG'de b dalga amplitüdü ve histopatolojik bulguların 90-140 günlük izlem döneminde normal kaldığını ve bir gözde ilacın toksik etkisinden çok cerrahiye bağlı katarakt geliştiğini belirttiler. Bizim deneysel çalışmamızda tavşanların hem kontrol hem 4 mg ve daha yüksek dozlarda intravitreal TAA uyguladığımız gözlerinin hiçbirinde 28 günlük izlem döneminde katarakt gelişmedi. Önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde^{10,21,22,28,32} 4 mg TAA uygulanan grubun elektrofizyolojik, histopatolojik ve oftalmolojik muayenelerinde toksisite bulgusu saptamadık. Yalnız bir gözde 28. günde kon ve rod hücrelerinde minimal atrofi saptandı. Cerrahi sonrası b dalga amplitüdü 6 ve 8 mg grubunda erken dönemde anlamlı azalma gösterdi (Tablo 2, $p < 0.05$). Ayrıca, 6 ve 8 mg. grupları arasında da belirgin farklılık vardı ($p < 0.01$). İzlem süreleri göz önüne alındığında, 4 mg TAA grubu hariç tüm TAA kon-

santrasyonlarında cerrahi sonrası 15. ve 28. günlerde b dalga amplitüdüleri 3. gündeğine göre belirgin düzeyde düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Retina katmanlarında, özellikle iç ve dış nükleer tabakalarda, izlem süresi ve doza bağlı olarak değişik derecelerde nekroz, atrofi, fibrozis, dizorganizasyon ve kon-rod hücre azalması gelişti. Retinal destrüksiyon 6 mg. dozunda 8 mg.'dan daha az şiddetli olup 28 günde belirginleşti (Resim 1 ve 2). Histopatolojik bulgularımızı hücre kültürü çalışmalarıyla^{28,37} karşılaştırdığımızda retina hücrelerinde gelişen histolojik değişikliklerin 4 mg üzerindeki TAA dozlarında ilacın kendine ait olduğunu düşünüyoruz. TAA intravitreal enjekte edildiğinde vitre yüzeyinde arkaya doğru diffüze olacağı için, ilk olarak iç tabakalar maksimum konsantrasyona maruz kalacak ve retinadaki pigmentli hücrelerin maruziyeti en son olacaktır. Uygulanan TAA dozu ve etki süresine göre değişik derecelerde retinal toksisite ortaya çıkacaktır. Sonuçta, yüksek konsantrasyonda ilacın iç tabakaya etkisi daha fazla, eliminasyon süresi daha uzun olacağından daha şiddetli retinal toksisiteye neden olacaktır. Bu nedenle, ilaç toksisitesi/ etkinliği arasındaki kritik denge önceden belirlenmeli ve göz hastalıklarının tedavisinde TAA uygulanacaksa en az toksik etki ile optimum antiinflamatuvar etkinin sağlanacağı uygun doz seçilmelidir.

Vitrektomize tavşanlarda yaptığımız çalışmamızda, TAA intravitreal 4 mg dozda optimum etkiye sahip olup retinal toksik etkisinin olmadığı, 4 mg dozun üzerinde ise retinaya toksik olabileceği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Woods AC: Clinical and experimental observations on the use of ACTH and cortisone in ocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1950;33:1325-1349.
2. Graham RO, Peyman GA: Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis. *Arch Ophthalmol.* 1974;92:149-154.
3. Machemer R, Sugita G, Tano Y: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:171-180.
4. Tano Y, Chandler D, Machemer R: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 1980;90:810-816.
5. Park SS, Samiy N, Ruoff K, et al.: Effect of intravitreal dexamethasone in treatment of pneumococcal endophthalmitis in rabbits. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1324-1329.
6. Chandler DB, Rozakis G, de Juan E Jr, et al.: The effect of triamcinolone acetonide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1985;99:686-690.
7. Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, et al.: The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993;231:34-40.
8. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al.: Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1155-1159.
9. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2002;109:920-927.
10. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2000;20:244-250.
11. Jonas JB, Degenring R, Kreissig I, et al.: Safety of intravitreal high-dose reinjections of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:1054-1055.
12. Jarin RR, Teoh SC, Lim TH: Resolution of severe macular oedema in adult Coats's syndrome with high-dose intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye.* 2006;20:163-165.
13. Chang S: Vitrectomy. In Yanoff M, Duker J S: *Ophthalmology The Mosby Co St.Louis.* 2004:792-795.
14. Jonas JB, Hayler JK, Söfker A, et al.: Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:468-471.
15. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S.: Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1064-1067.
16. Tsujikawa A, Fujihara M, Iwawaki T, et al.: Triamcinolone acetonide with vitrectomy for treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2005;25:861-867.
17. Parolini B, Panozzo G, Gusson E, et al.: Diode laser, vitrectomy and intravitreal triamcinolone. A comparative study for the treatment of diffuse non tractional diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol.* 2004;19:1-12.
18. Kertes PJ, Coupland SG: The use of subretinal triamcinolone acetonide in the management of neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:573-584.
19. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:399-404.
20. Floman N, Zor U: Mechanism of steroid action in ocular inflammation: inhibition of prostaglandin production. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16:69-73.
21. McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, et al.: The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 1981;91:785-788.
22. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al.: Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:336-341.
23. Jonas JB, Akkoyun I, Budde WM, et al.: Intravitreal reinjection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:218-222.
24. Munir WM, Pulido JS, Sharma MC, et al.: Intravitreal triamcinolone for treatment of complicated proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:598-604.
25. Arf Karacorlu S, Karacorlu M, Özdemir H.: Retina Ven Dal Tıkanıklıklarında intravitreal triamsinolon asetonid tedavi sonrası makuladaki değişikliklerin tedavi sonrası incelenmesi. *Ret-Vit.* 2005;13:273-277.
26. Yıldırım Y, Ayata A, Ünal M, ve ark.: Klasik tedaviye dirençli diffüz diabetik makula ödeminde intravitreal triamsinolon asetonid etkinliği. *Ret-Vit.* 2005;13:261-266.
27. Hida T, Chandler D, Arena JE, et al.: Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:190-195.
28. Yeung CK, Chan KP, Chan CK, et al.: Cytotoxicity of triamcinolone on cultured human retinal pigment epithelial cells: comparison with dexamethasone and hydrocortisone. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;48:236-242.
29. Dunn KC, Aotaki-Keen AE, Putkey FR, et al.: ARPE19, a human retinal pigment epithelial cell line with differentiated properties. *Exp Eye Res.* 1996;62:155-169.

30. Alizadeh M, Gelfman CM, Bench SR, et al.: Expression and splicing of FGF receptor mRNAs during APRE-19 cell differentiation in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2357-2362.
31. Schindler RH, Chandler D, Thresher R, et al.: The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 1982;93:415-417.
32. Kivilcim M, Peyman GA, El-Dessouky ES, et al.: Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000;31:474-478.
33. Mason JO 3rd, Somaiya MD, Singh RJ.: Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina.* 2004;24:900-904.
34. Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, et al.: Clearance of triamcinolone from vitreous. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1567-1569.
35. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al.: Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology.* 2003;110:681-686.
36. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF: Retinal complications of intravitreal injections of triamcinolone acetonide. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242:184-185.
37. Yeung CK, Chan KP, Chiang SW, et al.: The toxic and stress responses of cultured human retinal pigment epithelium (ARPE19) and human glial cells (SVG) in the presence of triamcinolone. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:5293-5300.