

İntravitreal Triamsinolon Enjeksiyonundan Sonra Merkezi Kornea Kalınlığı, Gözyaşı Miktarı ve Gözyaşı Kalitesinde Gözlenen Değişimler*

U. Şahin Tığ (*), Osman Çekiç (**), Yavuz Bardak (***), Dilek Özkaya (****), M. Mustafa Ekim (****)

ÖZET

Amaç: İntravitreal triamsinolon enjeksiyonunun merkezi kornea kalınlığıyla gözyaşı miktarı ve kalitesine etkilerini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çeşitli oküler hastalıklara bağlı maküla ödemi sebebiyle intravitreal triamsinolon enjeksiyonu yapılan 37 olgunun (20 erkek, 17 kadın) 49 gözü, ultrasonik pakimetre ile merkezi kornea kalınlığı, gözyaşı filmi kırılma zamanı ile gözyaşı kalitesi ve Schirmer testi ile gözyaşı miktarı açısından, prospektif olarak, 6 ay boyunca incelendi. Hastaların enjeksiyon yapılmayan diğer gözlerinde de aynı ölçümler gerçekleştirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 62 idi (en genç 39, en yaşlı 86) ve 10 göz psödo fakikti. Merkezi kornea kalınlığı, ortalama 548 µm'den enjeksiyon sonrası 1. gün 573 µm'ye yükselirken (P<0.005), 6. ayda 542 µm'ye geriledi (P=0.04). Diğer kontrollerde anlamlı fark saptanmadı (P>0.082). Schirmer testinde, enjeksiyon öncesine göre takiplerde anlamlı fark saptanmazken (P>0.196), gözyaşı filmi kırılma zamanı 2, 3 ve 6. aylarda anlamlı olarak azaldı (P=0.025, P=0.03 ve P<0.005, sırasıyla). Göz içi basıncı, 1. gün, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda yüksek bulundu (P=0.019, P=0.009, P=0.015 ve P=0.013, sırasıyla).

Sonuç: İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu, merkezi kornea kalınlığında akut dönemde artışa, uzun dönemde ise azalmaya neden olmaktadır. Gözyaşı miktarında değişme olmazken, gözyaşı kalitesinde uzun dönemde bozulma ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal triamsinolon, merkezi kornea kalınlığı, gözyaşı film tabakası, göz içi basıncı

SUMMARY

Effects of Intravitreal Triamcinolone on Central Corneal Thickness and Quantity and Quality of Tear Film

Purpose: To investigate the effects of intravitreal triamcinolone injection on central corneal thickness and quantity and quality of tear film.

(*) Yrd. Doç. Dr. Süleyman Demirel Ün. Tıp Fak. Göz Hastalıkları A.D. Isparta

(**) Doç. Dr. Süleyman Demirel Ün. Tıp Fak. Göz Hastalıkları A.D. Isparta

(***) Prof. Dr. Süleyman Demirel Ün. Tıp Fak. Göz Hastalıkları A.D. Isparta

(****) Arş. Gör. Dr. Süleyman Demirel Ün. Tıp Fak. Göz Hastalıkları A.D. Isparta

♦ T.O.D. 40. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde kısmen sunulmuştur, Antalya 2006.

Yazışma adresi: Dr. U. Şahin Tığ, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak. Göz Hastalıkları A.D., 32260, Isparta E-posta: ufuk_tig@mynet.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 22.11.2006
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 28.02.2007
Kabul Tarihi: 17.05.2007

Materials and Methods: Forty-nine eyes of 37 patients (20 men, 17 women) who received intravitreal triamcinolone injection for macular edema due to various ocular disorders were examined with ultrasonic pachymeter for central corneal thickness, break-up time for tear film quality and Schirmer test for tear film quantity prospectively throughout 6 months. Non-injected fellow eyes of patients were also evaluated for the same parameters.

Results: The mean age of the patients was 62 years (youngest 39, oldest 86) and 10 eyes were pseudophakic. Pre-injection mean value of central corneal thickness increased from 548 μm to 573 μm at first day ($P<0.005$), and decreased to 542 μm ($P=0.04$) at 6th month. No significant difference was observed at other times ($P>0.082$). While there was no significant difference for Schirmer test compared to pre-injection values ($P>0.196$), break-up time decreased at 2nd, 3rd and 6th months ($P=0.025$, $P=0.03$, and $P<0.005$, respectively). Intraocular pressure elevated at 1st day, 1, 3 and 6 months after injection ($P=0.019$, $P=0.009$, $P=0.015$, and $P=0.013$, respectively).

Conclusion: Intravitreal injection of triamcinolone resulted in an acute term increase and a long term decrease in central corneal thickness. While there was no alteration in tear film quantity, quality of tear film worsened in the long term.

Key Words: Intravitreal triamcinolone, central corneal thickness, tear film layer, intraocular pressure

GİRİŞ

İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu son yıllarda çeşitli proliferatif, ödematöz, neovasküler ve enflamatuvar oküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Diyabetik retinopati, retina damar tıkanıklıkları, yaşa bağlı eksudatif maküla dejenerasyonu, perifoveal telenjektazi, psödofaki, üveit, iskemik oftalmopati ve kronik fitizis öncesi oküler hipertoni tedavisinde İVTA enjeksiyonu tercih edilebilmektedir (1-13).

Bu çalışmada, çeşitli oküler hastalıklara bağlı maküla ödemi gelişen hastalarda uyguladığımız İVTA enjeksiyonunun, merkezi kornea kalınlığı, gözyaşı miktarı, gözyaşı kalitesi ve göz içi basıncı üzerine etkilerini araştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇ

Çalışmaya, Göz Hastalıkları Kliniği'nde çeşitli oküler hastalıklara bağlı maküla ödemi sebebiyle intravitreal triamsinolon enjeksiyonu yapılan 37 olgunun 49 gözü dâhil edildi. Olguların 20'si erkek, 17'si kadındı. Ondokuz göze subfoveal koroidal neovasküler membran, 17 göze diyabete bağlı maküla ödemi, 4 göze santral retinal ven tıkanıklığı, 2 göze hemisferik retina ven tıkanıklığı, 7 göze retina ven dal tıkanıklığı tanılarıyla tek doz İVTA enjeksiyonu yapıldı.

Olgular enjeksiyondan önce ve 1 hafta, 1, 2, 3, 6 ay sonra şu parametreler açısından incelendi: Merkezi kornea kalınlığı, gözyaşı filmi kırılma zamanı, Schirmer

testi ve göz içi basıncı. Merkezi kornea kalınlığı ve göz içi basıncı tedavinin 1. günü de ölçüldü.

Schirmer testi için, önce topikal anestezi ($\%0.5$ proparakain hidroklorid) damlatıldı, anestezinin etkili olabilmesi için 5 dakika beklenildikten sonra alt göz kapak laterale Schirmer test kağıdı yerleştirildi. Gözyaşı miktarının ölçümü için 5 dakika bekletilen Schirmer kağıdında gözyaşı ile ıslanan kısım milimetre cinsinden değerlendirilerek sonuçlar kaydedildi. Gözyaşı filmi kırılma zamanı için, flöresein damlatılıp hastadan gözlerini üç kez kapatıp açtıktan sonra hiç kırılmadan düz bakması istendi. Biyomikroskopta kornea üzerinde boyanın açılıp gözyaşı filminin görülmesine kadar geçen süre saniye olarak ölçüldü ve 3 ölçümün ortalaması alındı.

Merkezi kornea kalınlığı, ultrasonik pakimetre ile ölçüldü. Hastaya topikal anestezi damlatıldıktan sonra sabit bir noktaya bakması istendi ve prob kornea santrale dik olarak hafifçe temas ettirilip merkezi kornea kalınlığı ölçümü yapıldı.

İVTA enjeksiyon işlemi bütün hastalardan yazılı onay alındıktan sonra steril şartlarda gerçekleştirildi. Önce topikal anestezi ve midriyatik damlatıldı. Periküler cilt, povidon iyodin solüsyonu ile temizlendikten sonra, triamsinolon asetonid (0.1cc, 4 mg) prezervan maddesi temizlendikten sonra limbusun 3.5 mm gerisinden vitreus boşluğuna 27-gauge iğne ile enjekte edildi. İğne çekilirken steril pamuk uçlu aplikatörle giriş yerine bası uygulanarak vitreus prolapsusu önlenmeye çalışıldı. Uygulama sonrası fundus muayene edilerek ilacın vitreus içindeki yayılımı ve optik disk perfüzyonu kontrol edildi. Enjeksiyon sonrası hastalara bir hafta süreyle

günde dört kez kullanılmak üzere topikal antibiyotikli damla verildi. Enjeksiyon sonrası kontroller, 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. aylarda yapıldı. Göz içi basıncı 21 mmHg ve daha yüksek bulunan gözlerle topikal glokom tedavisi başlandı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 37 hastanın yaş ortalamaları 62 yıl (39-86 yıl) idi. Tüm olgulara tek doz İVTA enjeksiyonu yapıldı. İVTA enjeksiyonu yapılan 49 gözün 10'u psödo fakikti.

Tablo 1 ve Şekil 1'de incelenen parametrelerin takiplerdeki ortalama değerleri verilmiştir.

Merkezi kornea kalınlığının enjeksiyon öncesi ortalama değeri 548 µm'den 1.günde 573 µm'ye yükseldi (P<0.005), 6.ayda 542 µm'ye düştü (P=0.040). Diğer kontrollerde anlamlı fark saptanmadı (P>0.082).

Schirmer testinde, takiplerdeki sonuçlar enjeksiyon öncesi dönemden farksız bulundu (P>0.196). Gözyaşı filmi kırılma zamanının enjeksiyon öncesi ortalama

değerinin 8.5 saniyeden, 2. ayda 8 saniyeye, 3. ayda 8.1 saniyeye ve 6. ayda 7.2 saniyeye düştüğü görüldü (P=0.025, P=0.030 ve P<0.005 sırasıyla).

Göz içi basıncı, enjeksiyon öncesi ortalama değeri olan 11.9 mmHg'dan 1. günde 14 mmHg, 1. ve 3.ayda 15.8 mmHg ve 6.ayda 16 mmHg'ya yükseldi (P=0.019, P=0.009, P=0.015 ve P=0.013, sırasıyla).

Enjeksiyon yapılan ve yapılmayan kontralateral gözler, incelenen parametreler açısından enjeksiyon öncesi birbirinden farksızdı (P>0.12, Tablo 1).

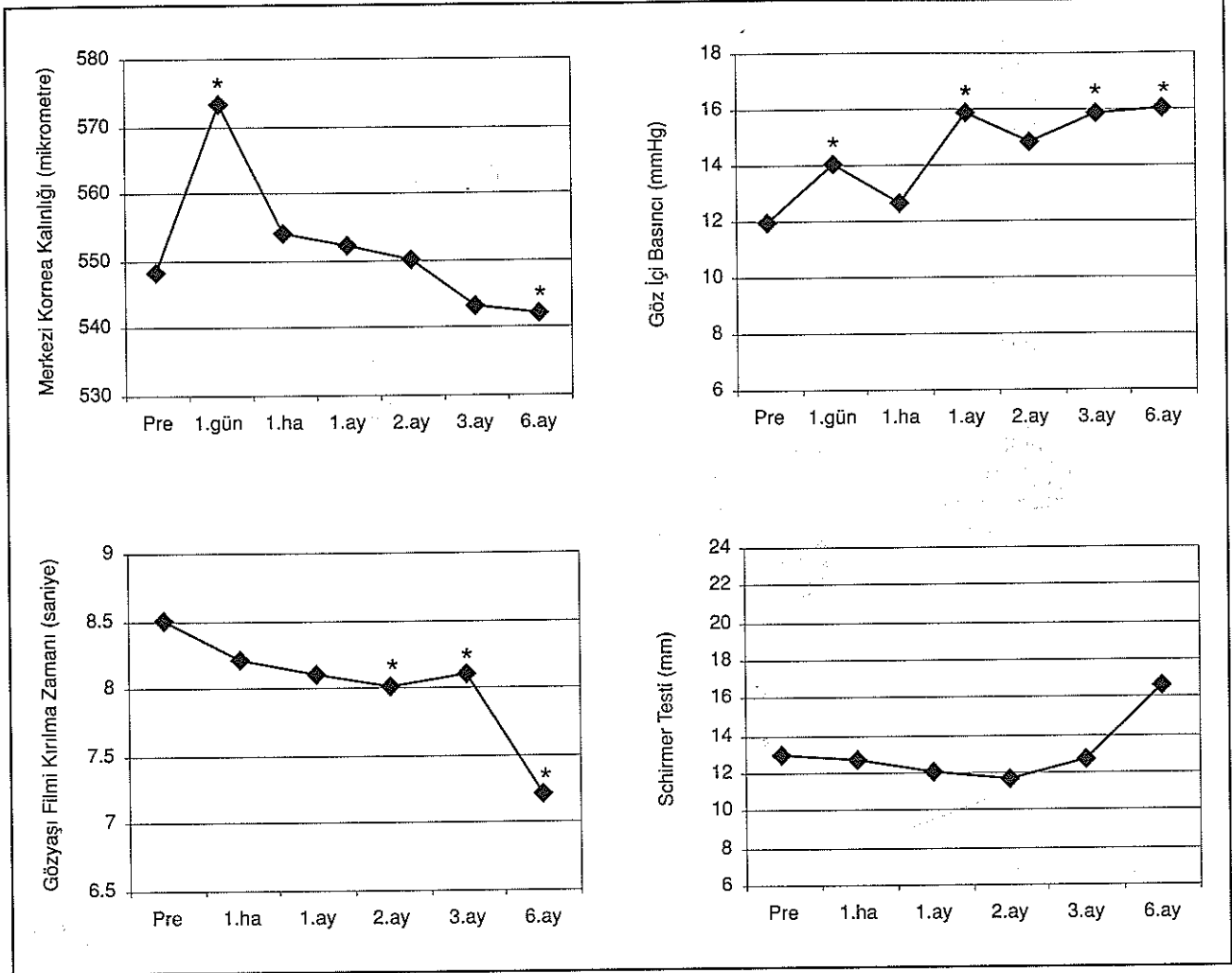
TARTIŞMA

Steroidlerin intravenöz, oral, topikal (oküler ve kütanöz), intranazal, inhale ve enjeksiyon (epidural, subkonjonktival, sub-tenon ve perioküler) şeklindeki kullanımlarına bağlı olarak çeşitli yan etkiler bildirilmiştir. Arka subkapsüler katarakt, göz içi basınç artışı, retina-koroid embolisi, santral seröz koryoretinopati, enfeksiyonlara yatkınlık, myopi, papil ödem, diplopi, konjunktiva altı veya retina kanamaları, steroidlerin sistemik kullanımına bağlı rapor edilen yan etkilerden bazılarıdır.

Tablo 1. İntravitreal Triamsinolon enjekte edilen gözlerle enjeksiyon yapılmayan diğer gözlerde incelenen parametrelerin enjeksiyon öncesi ve takiplerdeki ortalama değerleri (± SEM)

	pre	1. gün	1. hafta	1. ay	2. ay	3. ay	6. ay
Merkezi Kornea Kalınlığı (µm)							
Enjeksiyon (+)	548 ± 4.6	573 ± 5.6	554 ± 5.4	552 ± 4.6	550 ± 4.9	543 ± 6.5	542 ± 7.3
Enjeksiyon (-)	553 ± 6.9	541 ± 7.9	556 ± 7.9	558 ± 7.6	558 ± 6.8	541 ± 7.8	535 ± 7.9
<i>P Değeri</i>	0.47						
Gözyaşı Filmi Kırılma Zamanı (sn)							
Enjeksiyon (+)	8.5 ± 0.5		8.2 ± 0.5	8.1 ± 0.5	8 ± 0.5	8.1 ± 0.6	7.2 ± 0.5
Enjeksiyon (-)	8.6 ± 0.6		8.3 ± 0.8	8 ± 0.6	8.8 ± 0.8	8.1 ± 0.6	7.5 ± 0.7
<i>P Değeri</i>	0.48						
Schirmer Testi (mm)							
Enjeksiyon (+)	12.9 ± 0.8		12.7 ± 0.9	12 ± 1.0	11.6 ± 0.8	12.7 ± 1.3	16.6 ± 3.0
Enjeksiyon (-)	13.8 ± 1.4		11.9 ± 1.1	11.7 ± 2.1	12.4 ± 1.9	12.6 ± 0.8	15.3 ± 1.4
<i>P Değeri</i>	0.6						
Göz İçi Basıncı (mmHg)							
Enjeksiyon (+)	11.9 ± 0.8	14 ± 0.9	12.6 ± 1.1	15.8 ± 1.0	14.7 ± 1.1	15.8 ± 1.3	16 ± 1.2
Enjeksiyon (-)	14.2 ± 1.2	13.4 ± 2.5	12.7 ± 1.1	13.3 ± 1.2	14.2 ± 0.9	12.3 ± 1.1	15.1 ± 1.1
<i>P Değeri</i>	0.12						6

Şekil 1. İntravitreal Triamsinolon enjeksiyonu yapılan gözlerde incelenen parametrelerin zamana göre değişimleri



Topikal uygulamalara, subkonjonktival veya retrobulber enjeksiyonlara bağlı olarak katarakt, göz içi basınç artışı ve enfeksiyonlara yatkınlık dışında ptozis, midriyazis, yara iyileşmesinde gecikme, akomodasyon paralizisi ve kornea stromasında kalsifikasyon görülebilir. İntraoküler steroid enjeksiyonuna bağlı olarak ise oküler ağrı, görme keskinliğinde azalma, göz içi basınç artışı, retina kanamaları, retina dekolmanı ve endoftalmi gelişebilir (14-16). Başka bir çalışmada steroidlerin lokal uygulamalarına bağlı gözyaşı filminde bozukluk, epitel toksisitesi, kristalin keratopati, yara iyileşmesinde bozulma, orbita yağ dokusunda atrofi, ptozis, oküler hareketlerde kısıtlanma, endojen kortizolde düşme tespit edilmiştir (17).

Bu çalışmada, hastalara uyguladığımız İVTA enjeksiyonunun, merkezi kornea kalınlığında 1. günde anlamlı bir artışa, 6. ayda ise azalmaya yol açtığını gördük. Merkezi kornea kalınlığının ölçümü endotel fonksiyonu-

nun indirek bir göstergesidir. Tavşan gözlerinde intrakameral triamsinolon enjeksiyonunun kornea endotelindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada endotel toksisitesi, endotel hücre sayısı ve merkezi kornea kalınlığının ölçümlerinin karşılaştırılması ile değerlendirilmiş ve intrakameral triamsinolon enjeksiyonunun, kornea endotelinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı rapor edilmiştir (18). Chan ve arkadaşları, İVTA enjeksiyonu sonrası 6. aya kadar endotel hücre sayısı ve diğer speküler mikroskopi parametreleri üzerinde anlamlı değişiklik olmadığını rapor etmektedirler (19). Steroidlerin oküler komplikasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada ise topikal, subkonjonktival veya retrobulber enjekte edilen steroidlerin başlangıçta merkezi kornea kalınlığını artırdığı, kronik dönemde ise azalttığı tespit edilmiştir (14).

İVTA enjekte ettiğimiz hastalarımızın Schirmer testinde, takiplerde anlamlı fark saptanmazken, gözyaşı

filmi kırılma zamanının 2, 3 ve 6. aylarda anlamlı olarak azaldığı anlaşıldı. Bu durum, sadece İVTA etkisine bağlı olmayıp mevsimsel değişikliklerin de sonuca katkısı bulunmuş olabilir. Topikal steroid kullanımının iyatrojenik kuru göze neden olduğunun gösterildiği bir çalışmada tedavi süresinin artmasıyla birlikte hem Schirmer testinde hem de gözyaşı filmi kırılma zamanında anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (20). Kuru göz tedavisinde topikal steroidlerin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada ise tedavinin daha 1. ayında Schirmer testinde ve gözyaşı filmi kırılma zamanında belirgin bir düzelme olduğu gösterilmiştir (21).

Bu çalışma kapsamındaki hastalarımızda enjeksiyondan sonraki göz içi basınçlarını, ilaçlı glokom tedavisine rağmen 1. gün, 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda anlamlı olarak yüksek bulduk. Trabeküler ağdaki hücrelerin yüksek konsantrasyonda steroid spesifik reseptör içermesinin steroide bağlı oküler hipertansiyon gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (22). Steroidler, trabeküler ağdan geçerek bu reseptörleri aktive ederler ve trabeküler ağ gen ekspresyonunda değişikliğe neden olurlar (23). Bu değişiklikler de Schlemm kanalının endotel yüzü boyunca amorf granüler materyal birikimiyle birlikte ekstrasellüler matrikste değişikliklere, trabeküler demette kalınlaşmaya ve intertrabeküler alanda azalmaya neden olarak aköz akım direncini artırıp göz içi basıncını yükseltir (24). İVTA enjeksiyonunun komplikasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada göz içi basıncının 1, 3 ve 6. ayda enjeksiyon öncesi değerlere göre anlamlı olarak yükseldiği rapor edilmektedir (25). Başka bir çalışmada, İVTA enjeksiyonundan 1 hafta, 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonra göz içi basınçlarının belirgin şekilde yükseldiği tespit edilmiştir (26).

Sonuç olarak, intravitreal triamsinolon asetonid merkezi kornea kalınlığında akut dönemde artışa, uzun dönemde ise azalmaya neden olmaktadır. Gözyaşı miktarında değişme olmazken, gözyaşı kalitesinde uzun dönemde bozulma ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Çekiç O, Chang S, Tseng JJ, et al: Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:851-855.
2. Çekiç O, Chang S, Tseng JJ, et al: Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:846-850.
3. Bardak Y, Yıldızoğlu Ü, Çekiç O: Tek doz intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun maküla ödeme neden olan hastalıklardaki etkinliğinin karşılaştırılması. *T Oft Gaz* 2006;36: (baskıda).
4. Özkiriş A, Evereklioğlu C, Erkilic K, Doğan H: Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of persistent macular edema in branch retinal vein occlusion. *Eye* 2006;20:13-17.
5. Çekiç O, Bardak Y, Demirkol A, Tığ UŞ: Diyabet ve retina ven tıkanıklığına bağlı gelişen maküla ödeminde intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun uzun dönem sonuçları. *Ret-Vit* (baskıda).
6. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF: Intravitreal triamcinolone acetate for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;36:384-386.
7. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, et al: Intravitreal triamcinolone acetate for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87:462-468.
8. Özkiriş A, Evereklioğlu C, Erkilic K ve ark.: Intravitreal triamcinolone acetate injection as primary treatment for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:543-549.
9. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF: Intravitreal triamcinolone acetate as treatment of ischemic ophthalmopathy. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:575-576.
10. Martinez JA: Intravitreal triamcinolone acetate for bilateral acquired parafoveal telangiectasis. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1658-1659.
11. Rodriguez ML, Juarez CP, Luna JD: Intravitreal triamcinolone acetate injection in blind painful eyes. Intraocular steroids as a treatment for blind painful red eyes. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:292-297.
12. Jonas JB, Hayler JK, Panda-Jonas S: Intravitreal injection of crystalline cortisone as treatment of prephthical ocular hypotony. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:464-465.
13. Jonas JB: Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:645-663.
14. Carnahan MC, Goldstein DA: Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:478-483.
15. Çekiç O, Chang S, Tseng JJ, et al: Cataract progression after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol* 2005;139:993-998.
16. Bardak Y, Yıldızoğlu Ü, Çekiç O: Tek doz intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun maküla ödeme neden olan hastalıklardaki etkinliğinin karşılaştırılması. *T Oft Gaz* 2006;36: (baskıda)
17. McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H: Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf* 2002;25:33-55.
18. Oh JY, Wee WR, Lee JH, Kim MK: Short-term effect of intracameral triamcinolone acetate on corneal endothelium using the rabbit model. *Eye* 2006 (baskıda).
19. Chan CK, Fan DS, Chan WM, et al: Ocular-hypertensive response and corneal endothelial changes after intravitreal triamcinolone injections in Chinese subjects: a 6-month follow-up study. *Eye* 2005;19:625-630.

20. Singh G, Kaur J. Iatrogenic dry eye: late effect of topical steroid formulations. *J Indian Med Assoc* 1992;90:235-237.
21. Yang CQ, Sun W, Gu YS: A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2006;7:675-678.
22. Hernandez MR, Wenk EJ, Weinstein BI, et al: Glucocorticoid target cells in human outflow pathway: autopsy and surgical specimens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:1612-1616.
23. Clark AF: Steroids, ocular hypertension, and glaucoma. *J Glaucoma* 1995;4:354-369.
24. Clark AF, Wilson K, de Kater AW, et al: Dexamethasone-induced ocular hypertension in perfusion-cultured human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:478-489.
25. Özkiriş A, Erkalıç K: Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol*. 2005;40:63-68.
26. Avcı R, Kaderli B, Akalp FD: Intravitreal triamcinolone injection for chronic diffuse diabetic macular oedema. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:27-32.