



CrossMark

ORIGINAL ARTICLE

EFFICACY AND SAFETY OF TRIAMCINOLONE
ACETONIDE POSTERIOR SUBTENON INJECTION IN
PATIENTS WITH DIABETIC MACULOPATHY*EFIKASNOST I SIGURNOST ZADNJE SUPTENONSKE
INJEKCIJE TRIAMCINOLON-ACETONIDA KOD
PACIJENATA SA DIJABETESNOM MAKULOPATIJOM*Vera Jovanovic¹, Đorđe Jovanović¹, Borna Kujundžić¹, Jelena Karadžić^{1,2}¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija² Klinika za oftalmologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, SrbijaCorrespondence: zverka92@gmail.com

Abstract

Introduction: Diabetic maculopathy (DM) is the main cause of visual impairment of the working population. Optical coherence tomography and fluorescein angiography give us a precise insight into retinal changes. In recent years, pharmacological treatment of DM is increasing. Posterior subtenon application is accompanied by a smaller percentage of complications compared to intravitreal application.

Aim: The aim is to assess the efficacy and safety of triamcinolone acetonide (TA) posterior subtenon injection in the treatment of DM, by measuring intraocular pressure (IOP), central macular thickness (CMT) and visual acuity, before and two months after.

Material and methods: The retrospective study included 49 patients admitted during 2016, for posterior subtenon injection of TA in the DM treatment, at Daily Hospital, for the treatment of vascular diseases of the eye and the macula Department of Ophthalmology, Clinical Center of Serbia. Data were collected from medical records on gender, age, type of retinopathy and visual acuity, IOP and CMT, before and two months after intervention.

Results: The average age of patients was 63 ± 9.5 years. Out of 49 patients tested, 30.61% were female and 69.39% were male. The frequency of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) in the study was 53.6%. There was a statistically significant difference in visual acuity and CMT, before and two months after the intervention, but there was no correlation between the improvement of visual acuity and CMT reduction. There was no statistically significant difference in IOP, before and two months after intervention.

Conclusion: The most common type of diabetic retinopathy in this study was NPDR. After posterior subtenon application of TA, there was a significant increase in visual acuity and CMT reduction, but reduction of CMT is not connected with the increase of visual acuity. Posterior subtenon TA application is not accompanied by a significant increase in IOP, and it is an effective and relatively safe way of treating DM.

Keywords:Diabetic maculopathy,
visual acuity,
central macular thickness,
intraocular pressure

SAŽETAK

Uvod. Dijabetesna makulopatija (DM), tj. dijabetesni makularni edem, predstavlja glavni uzrok oštećenja vida radno sposobne populacije. Optička koherentna tomografija i fluorescentna angiografija (FA) daju nam detaljniji uvid u promene na retini. Farmakološko lečenje DM je poslednjih godina u porastu. Zadnja suptenonska aplikacija praćena je manjim procentom komplikacija u odnosu na intravitrealnu aplikaciju.

Cilj: Cilj rada je procena efikasnosti i sigurnosti (merenjem intraokularnog pritiska, centralne makularne debljine i oštine vida pre i dva meseca nakon) zadnje suptenonske injekcije kortikosteroida triamcinolon-acetonida (TA) u lečenju dijabetesne makulopatije.

Materijal i metode: U retrospektivno istraživanje uključeno je 49 pacijenata koji su se tokom 2016. godine javili u Dnevnu bolnicu za lečenje vaskularnih oboljenja oka i makule Klinike za oftalmologiju Kliničkog centra Srbije, zarad lečenja dijabetesne makulopatije zadnjim suptenonskim injiciranjem TA. Iz medicinske dokumentacije su uzimani podaci o polu, starosti, tipu retinopatije, oštini vida, intraokularnom pritisku (IOP) i centralnoj makularnoj debljini (CMD) prilikom prijema i kontrole nakon dva meseca.

Rezultati: Prosečna starost pacijenata je bila $63 \pm 9,5$ godina, dok je od 49 ispitivanih pacijenata 30,61% bilo ženskog, a 69,39% muškog pola. Učestalost neproliferativne dijabetesne retinopatije (NPDR) u studiji iznosila je 53,6%. Uočena je statistički značajna razlika oštine vida i CMD pre i dva meseca nakon intervencije, ali ne i povezanost između poboljšanja oštine vida i smanjenja CMD. Ne postoji statistički značajna razlika IOP pre i dva meseca nakon intervencije.

Zaključak: Najčešći tip dijabetesne retinopatije u našoj studiji bio je NPDR. Nakon poslednje suptenonske primene triamcinolon-acetonida došlo je do značajnog povećanja oštine vida i smanjenja centralne makularne debljine, s tim što smanjenje CMD nije uvek bilo praćeno i povećanjem oštine vida. Poslednja suptenonska primena triamcinolon-acetonida nije praćena značajnim porastom IOP, te predstavlja efikasan i relativno

Ključne reči:

dijabetesna makulopatija,
oštrina vida,
centralna makularna debljina,
intraokularni pritisak

UVOD

Dijabetes melitus je grupa metaboličkih bolesti karakterisanih hiperglikemijom kao posledicom nemogućnosti sekrecije insulina, dejstva insulina ili oba mehanizma (1). Prema proceni Instituta za javno zdravlje Srbije, od dijabetesa boluje približno 710.000 osoba, odnosno 12,4% odraslog stanovništva Republike Srbije (2). Broj osoba sa tipom 2 dijabetesa je mnogostruko veći u odnosu na osobe sa tipom 1 (3).

Dijabetesna makulopatija (DM), tj. dijabetesni makularni edem (DME), glavni je uzrok oštećenja vida radno sposobne populacije. Godišnja incidencija dijabetesne makulopatije kod pacijenata obolelih od šećerne bolesti iznosi 2,19% (4). Tokom dužeg trajanja bolesti hiperglikemija dovodi do oštećenja endotela malih krvnih sudova, što se ogleda u gubitku pericita i zadebljanju bazalne membrane, a za posledicu ima povećanu propustljivost kapilara za sastojke plazme i sužavanje lumena kapilara (5). Patološka propustljivost kapilarne mreže, koja se klinički manifestuje kao edem makule, dovodi do zadržavanja tečnosti i lipoproteina u tkivu, što remeti arhitektiku makule i ima za posledicu smanjenje oštine vida (6). Edem retine lokalizovan van makule neprimetan je za pacijente jer ne smanjuje oštrinu vida (7).

Dijabetesna retinopatija se odnosi na promene retine uzrokovane dijabetesom i podrazumeva neproliferativnu i proliferativnu formu. Neproliferativna dijabetesna

retinopatija (NDRP) se, u zavisnosti od prisustva promena, dalje deli na ranu, umerenu i tešku, koja se još označava i kao preproliferativna. U periodu od jedne godine preproliferativna dijabetesna retinopatija (PPDR) će kod 50-75% pacijenata progredirati u proliferativnu dijabetesnu retinopatiju (PDR), koja predstavlja nalaz novoformiranih krvnih sudova na očnom dnu (7, 8).

Najjednostavniji način pregleda retine je biomikroskopom sa odgovarajućim lupama, koji nam daje uvid u stanje očnog dna, ali ne omogućava detaljnu procenu opsežnosti ishemijskih zona i debljine retine. Fluorescentna angiografija (FA) i optička koherentna tomografija (OCT) daju nam detaljniji uvid u promene na retini. Optička koherentna tomografija je neinvazivni dijagnostički metod kojim su različiti slojevi retine prikazani u dvodimenzionalnom preseku, a edem makule se uočava kao povećano nakupljanje tečnosti između slojeva retine. Ova metoda omogućava praćenje evolucije dijabetesne makulopatije i odgovora na terapiju (9).

Farmakološko lečenje dijabetesnog makularnog edema je poslednjih godina u porastu, što podrazumeva intravitrealno i suptenonsko aplikovanje lekova. Intravitrealna primena je efikasna, ali je praćena komplikacijama kao što su katarakta, povećanje očnog pritiska (IOP), endoftalmitis i pseudohipopion (10, 11). Poslednja suptenonska aplikacija, kao manje invazivna procedura, praćena je manjim procentom komplikacija kao što su katarakta i povećanje očnog pritiska, uz odsustvo endoftalmitisa i

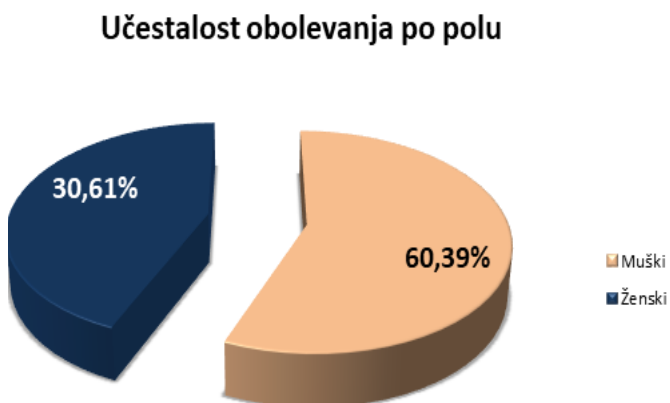
pseudohipopiona (12). Triamcinolon-acetonid (TA) je kortikosteroid koji u visokim lokalnim koncentracijama u zadnjem segmentu oka ispoljava antiinflamatorni, angiostatički efekat i smanjuje ekstravazaciju tečnosti (13, 14).

Cilj rada je procena efikasnosti i sigurnosti (merjenjem IOP, centralne makularne debljine i oštine vida pre i nakon dva meseca) poslednje suptenonske injekcije kortikosteroida TA u lečenju dijabetesne makulopatije.

Materijal i Metode

U retrospektivno istraživanje je uključeno 49 pacijenata, koji su se tokom perioda od 1.1. do 31.12.2016. javili u Dnevnu bolnicu za lečenje vaskularnih oboljenja oka i makule Klinike za oftalmologiju Kliničkog centra Srbije zbog lečenja dijabetesne makulopatije. Pacijentima je u terapijske svrhe suptenonski injicirano 40 mg triamcinolon-acetonida. Kontrole su vršene prvog, sedmog i 60. dana nakon intervencije. Funkcionalni i anatomske efekat procenjivali su se pri kontroli dva meseca nakon aplikovanja leka. Svim pacijentima je pre započinjanja lečenja i na kontrolama vršen kompletan oftalmološki pregled, koji je podrazumevao određivanje vidne oštine (po Snellenu) (15), merenje IOP aplanacionim tonometrom, pregled prednjeg segmenta na biomikroskopu i pregled zadnjeg segmenta na široku zenicu indirektnom oftalmoskopijom sa lupom od 90 D. Dijagnoza DME je potvrđena metodom OCT i FA. Faktori za uključivanje bili su pacijenti sa DME potvrđenim putem OCT i/ili FA, bez postojanja aktivne neovaskularizacije diska ili retine. Svi pacijenti su praćeni naredna dva meseca radi određivanja efikasnosti lečenja i odluke o daljem lečenju. Iz medicinske dokumentacije su uzimani podaci o polu, starosti, tipu retinopatije, oštini vida, IOP i centralnoj makularnoj debljini pri prijemu i kontroli nakon dva meseca. Sa svakim pacijentom je detaljno prodiskutovano o koristi lečenja i mogućim komplikacijama i od svakoga je dobijen informisani pristanak.

Za analizu statističke značajnosti korišćeni su Spearmanov test korelacije, t-test za zavisne uzorke i hi-kvadrat test (program R v.3.0.2). Statistički značajnim smatrane su vrednosti $p < 0,05$.



Grafikon 1. Prikaz učestalosti obolevanja od dijabetične makulopatije po polu

Rezultati

Prosečna starost pacijenata je bila $63 \pm 9,5$ godina, a kretala se u rasponu od 28 do 77 godina. Od 49 ispitanika, 30,61% je bilo ženskog, a 69,39% muškog pola (**grafikon 1**).

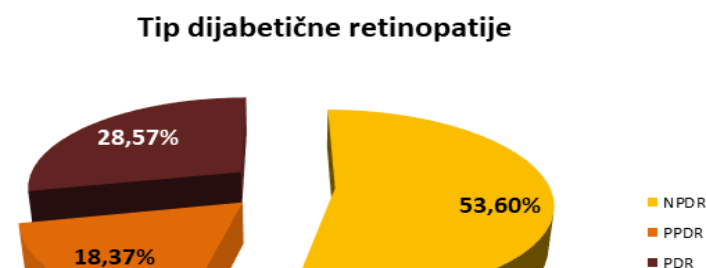
Učestalost NPDR u studiji je iznosila 53,6%, PPDR 18,37% i PDR 28,57% (**grafikon 2**). Ne postoji statistički značajna razlika učestalosti tipa retinopatije kod pacijenata sa DM ($p > 0,05$).

Istraživanje je obuhvatilo određivanje oštine vida (po Snellenu) pre i posle suptenonske aplikacije TA za 39 desnih i 38 levih očiju, a nisu pronađeni rezultati za dva desna i dva leva oka koja su isključena iz istraživanja. Prosečna oština vida pre suptenonske aplikacije TA iznosila je $0,30 \pm 0,24$, a na kontroli nakon dva meseca $0,38 \pm 0,27$ (**grafikon 3**). Uočena je statistički značajna razlika vrednosti oštine vida pre suptenonske aplikacije TA i dva meseca nakon ($p < 0,01$).

Podaci o centralnoj makularnoj debljini (CMD) izmereni na OCT aparatu (**slika 1**) bili su dostupni za 52 oka, 28 desnih i 24 leva. Centralna makularna debljina pri prijemu iznosila je $402,11 \pm 139,05 \mu\text{m}$, a na kontroli, dva meseca nakon suptenonske aplikacije TA $298,2 \pm 115,5 \mu\text{m}$ (**grafikon 4**). Pokazano je da postoji statistički značajna razlika u centralnoj makularnoj debljini pre i dva meseca nakon suptenonske aplikacije TA ($p < 0,01$).

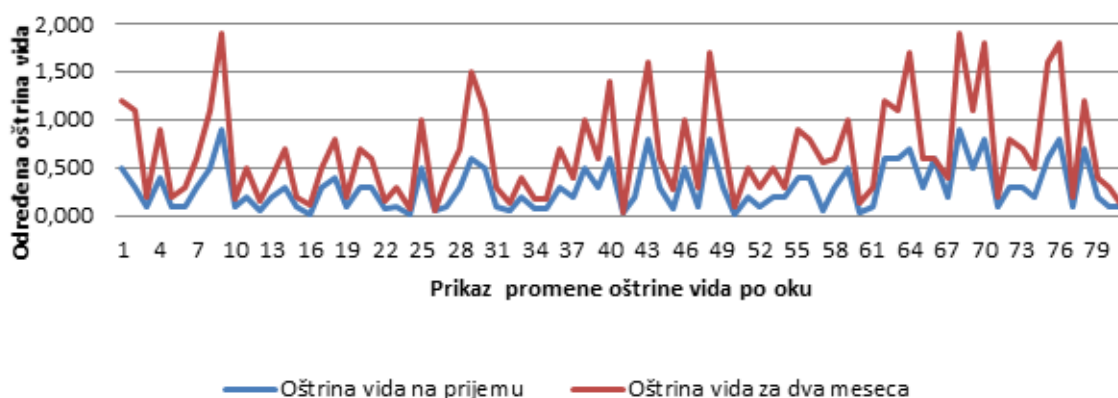
Srednja vrednost poboljšanja oštine vida nakon suptenonske aplikacije TA iznosila je $0,08 \pm 0,12$, a srednja vrednost smanjenja CMD $95,46 \pm 96,37 \mu\text{m}$ (**grafikon 5**). Analizirani su podaci za 52 oka, 28 desnih i 24 leva. Ne postoji statistički značajna povezanost između poboljšanja oštine vida i smanjenja CMD pre i posle suptenonske aplikacije TA ($p > 0,05$; $r_s = -0,00469$).

Vrednost očnog pritiska, analizirana za 68 očiju, pre suptenonske aplikacije TA iznosila je $16,71 \pm 3,45$, a na kontroli nakon dva meseca $17,01 \pm 3,53$ (**grafikon 6**). Povišen očni pritisak nakon suptenonske aplikacije TA izmeren je kod 6 pacijenata, odnosno 10,3% ispitanika. Ne postoji statistički značajna razlika vrednosti očnog pritiska pre intervencije i na kontroli ($p > 0,05$).

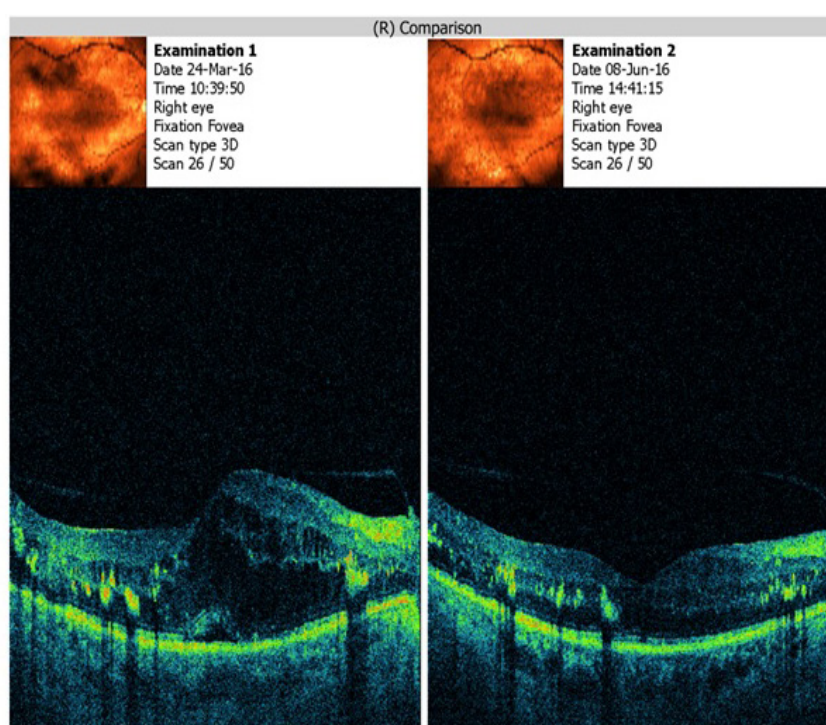


Grafikon 2. Prikaz učestalosti tipa dijabetične retinopatije kod pacijenata uključenih u studiju

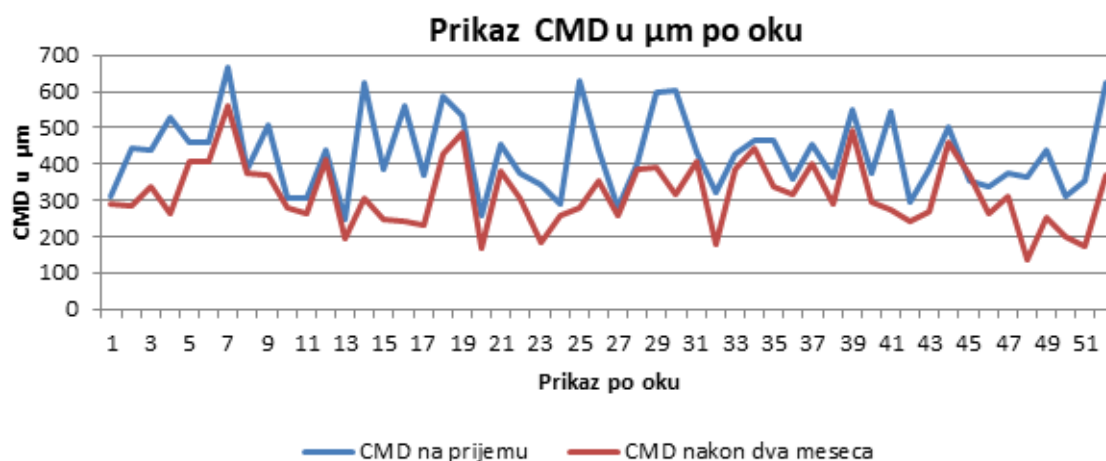
Promena oštine vida pre intervencije i na kontroli



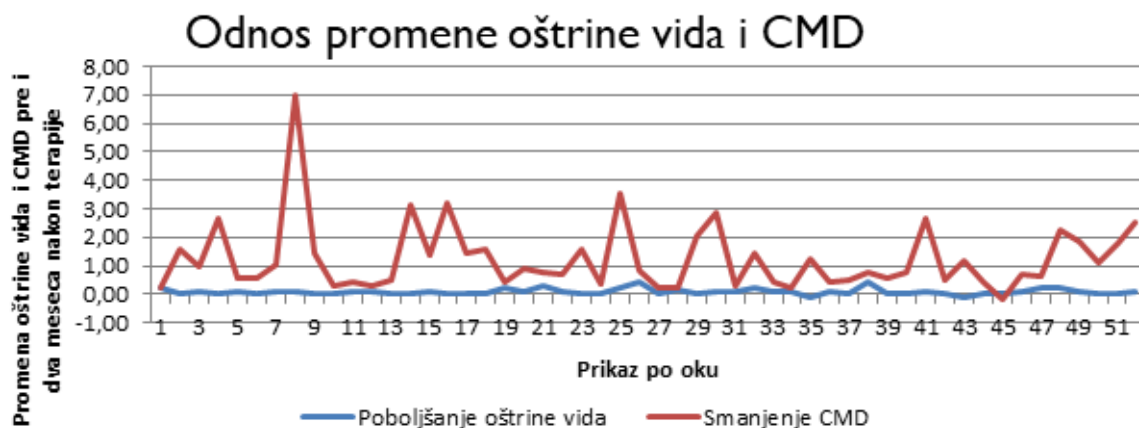
Grafikon 3. Prikaz oštine vida pre intervencije i nakon dva meseca, po tretiranom oku



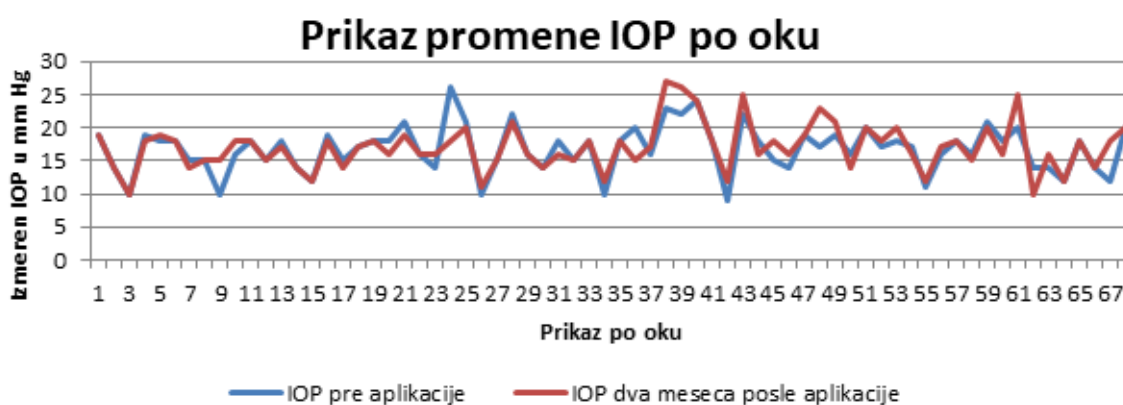
Slika 1. Prikaz makule optičkom koherentnom tomografijom, pre i posle poslednje suptenonske aplikacije TA kod pacijenta sa dijabetesnom makulopatijom



Grafikon 4. Prikaz CMD pre intervencije i nakon dva meseca, po tretiranom oku



Grafikon 5. Prikaz odnosa poboljšanja oštine vida i smanjenja CMD, po tretiranom oku



Grafikon 6. Prikaz vrednosti intraokularnog pritiska pre intervencije i nakon dva meseca, po tretiranom oku u mmHg

Diskusija

Dok su Grauslund i saradnici (16) otkrili da je distribucija DM po polu podjednaka, naša studija je pokazala statistički značajnu razliku u distribuciji DM po polu - češće je oboleo muški pol. Uočena razlika u distribuciji po polu može se objasniti malim uzorkom pacijenata uključenih u istraživanje.

Javadzadeh i saradnici (17) navode da u populaciji obolelih od dijabetesne retinopatije prevalencija DM zavisi od težine dijabetesne retinopatije i da se kod pacijenata sa PDR dijabetesna makulopatija javlja u 71% slučajeva. Ponto i saradnici (18) navode da je NPDR najčešći patološki nalaz na retini u populaciji obolelih od šećerne bolesti. U našoj studiji nije pokazana statistički značajna razlika u učestalosti javljanja NPDR, PPDR i PDR. Najčešći nalaz na retini pacijenata sa DM je NPDR, što je u skladu sa nalazima Ponta i saradnika (18), koji su istu distribuciju našli u populaciji obolelih od šećerne bolesti.

Bakrijeva i saradnik (19) navode stabilno poboljšanje oštine vida nakon poslednje suptenonske injekcije TA tokom perioda praćenja od godinu dana. Ohguro i saradnici (20) navode poboljšanje oštine vida nakon retrobulbarne injekcije TA. U našoj studiji je uočena statistički značajna razlika oštine vida pre i dva meseca nakon terapije zadnjom suptenonskom injekcijom TA - oština vida se značajno poboljšala nakon tretmana, što je u skladu sa nalazima obe navedene studije.

Toda i saradnici (21) i Ibraheem i saradnici (22)

nalaze da zadnja suptenonska injekcija TA kod pacijenata sa DM dovodi do smanjenja makularnog edema i CMD. Statistički značajna razlika CMD pre i dva meseca nakon zadnje suptenonske injekcije TA u našoj studiji u skladu je sa nalazima ovih istraživanja. Ibraheem i saradnici (22) navode da je značajno smanjenje centralne makularne debljine u skladu sa antiinflamatornim dejstvom kortikosteroida, što dovodi do smanjene sinteze prostaglandina i smanjenja edema retine, a samim tim i centralne makularne debljine.

Romero i saradnici (6) navode da ne postoji povezanost između CMD i oštine vida, ali da oština vida zavisi od prisustva i očuvanosti pojedinih slojeva retine, naročito elipsoidnog sloja. Alasil i saradnici (23) navode da ne postoji korelacija između CMD i oštine vida, ali da CMD predstavlja prognostički faktor. U našoj studiji ne postoji statistički značajna povezanost između poboljšanja oštine vida i smanjenja centralne makularne debljine, što je u skladu sa nalazima Alasila i saradnika (23) i Romera i saradnika (6).

Kawamura i saradnici (24) nalaze da je IOP > 21mmHg tri meseca nakon poslednje suptenonske injekcije TA kod 24% ispitanika i dovode ga u vezu sa mlađim životnim dobom, miopijom i bazalnim IOP pre injekcije TA. U našem istraživanju ne postoji statistički značajna razlika IOP pre i dva meseca nakon lečenja, a povećan IOP je nađen kod 10% ispitanika, što je u skladu sa nalazima Kawamure i saradnika (24).

Zaključak

Prema podacima našeg istraživanja, najčešći tip dijabetične retinopatije kod pacijenata sa DM je NPDR. Nakon poslednje suptenonske primene TA došlo je do značajnog povećanja oštine vida i smanjenja centralne makularne debljine, s tim što smanjenje CMD ne mora da bude praćeno povećanjem oštine vida. Poslednja sup-

tenonska primena TA nije praćena značajnim porastom IOP, te predstavlja efikasan i relativno siguran način lečenja DM u kraćem vremenskom periodu. Nedostaci našeg istraživanja su relativno mali uzorak, kratak vremenski period praćenja pacijenata i nedostatak kontrolne grupe, pa je neophodno izvršiti sveobuhvatniju analizu radi utvrđivanja efekta poslednje suptenonske aplikacije TA u lečenju DM.

Literatura

1. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP. Types of diabetic macular edema assessed by optical coherence tomography. *Folia Med (Plovdiv)*. 2008;50(3):30-8.
2. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2013. godina. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut".
3. Sicree R, Shaw JE, Zimmet PZ. The Global Burden of diabetes. In: Gan D, ed. *Diabetes Atlas 4th ed*. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
4. Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 33. United States 2010. p. 2484-5.
5. Warboys CM, Fraser PA. Hyperglycemia attenuates acute permeability response to advanced glycation end products in retinal microvasculature. *Microvasc Res*. 2010;80(1):174-6.
6. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273.
7. Cvetkovic D, Golubovic S, Ignjacev M et al. Oftalmologija za studente medicine. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2016; 127-131.
8. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 136. United States 2003. p. 122-35.
9. Byeon SH, Chu YK, Hong YT, Kim M, Kang HM, Kwon OW. New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography. *Retina*. 2012;32(6):1087-99.
10. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, Callanan D, Morse LS, Ashton P, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1580-7.
11. Ozkiris A, Erkilic K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol*. 2005;40(1):63-8.
12. Byun YS, Park YH. Complications and safety profile of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25(2):159-62.
13. Ciulla TA, Walker JD, Fong DS, Criswell MH. Corticosteroids in posterior segment disease: an update on new delivery systems and new indications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(3):211-20.
14. Gomez-Ulla F, Marticorena J, Alfaro DV, 3rd, Fernandez M, Mendez ER, Rothen M. Intravitreal triamcinolone for the treatment of diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2(1):99-112.
15. Sue S. Test distance vision using a Snellen chart. *Community Eye Health*. 2007;20(63):52.
16. Grauslund J, Green A, Sjolie A. The Effect of Gender, Diabetic Retinopathy, Hypertension and
17. Glycemic Regulation on Survival Among Type 1 Diabetic Patients From Fym Country, Denmark.
18. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007; Volume 48(Issue 13):162.
19. Javadzadeh A. The effect of posterior subtenon methylprednisolone acetate in the refractory diabetic macular edema: a prospective nonrandomized interventional case series. *BMC Ophthalmol*. 2006;6:15.
20. Ponto KA, Koenig J, Peto T, Lamparter J, Raum P, Wild PS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in screening-detected diabetes mellitus: results from the Gutenberg Health Study (GHS). *Diabetologia*. 2016;59(9):1913-9.
21. Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;139(2):290-4.
22. Ohguro N, Okada AA, Tano Y. Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42(5):444-5.
23. Toda J, Fukushima H, Kato S. Injection of triamcinolone acetonide into the posterior sub-tenon capsule for treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2007;27(6):764-9.
24. Ibraheem RF, Iqbal W. Role of posterior sub-tenon triamcinolone acetonide in patients of refractory macular oedema. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(12):1602-5.
25. Alasil T, Keane PA, Updike JF, Dustin L, Ouyang Y, Walsh AC, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(12):2379-86.
26. Kawamura R, Inoue M, Shinoda H, Shinoda K, Itoh Y, Ishida S, et al. Incidence of increased intraocular pressure after subtenon injection of triamcinolone acetonide. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27(3):299-304.