



Diyabetik Maküla Ödeminde Kortikosteroid Tedavisi

Corticosteroid Treatment in Diabetic Macular Edema

Burcu Nurözler Tabakcı*, Nurten Ünlü**

*Ağrı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ağrı, Türkiye

**Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Diyabetik maküla ödemi diyabet hastalarında görme kaybının en sık nedenidir. Maküla ödeminin patogenezi karmaşık ve multifaktöriyeldir. Uzun yıllar lazer fotokoagülasyon tedavide standart olarak kabul edilmiştir, ancak az sayıda hastada görme keskinliğinde artış sağlanmıştır. Günümüzde, lazer fotokoagülasyonla birlikte anti-enflamatuvar veya anti-angiyojenik ajanların intravitreal uygulaması bu komplikasyonun tedavisinde standart olarak gösterilmektedir. İntravitreal uygulama kortikosteroidlerin sistemik yan etkilerini minimuma indirir. Göz içi basıncı artışı ve katarakt gelişimi steroid ilişkili oküler yan etkilerdir, enjeksiyona bağlı yan etkiler de endoftalmi, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanıdır. Son zamanlarda risk ve komplikasyonları önlemek için enjeksiyon sayısını azaltan yavaş salınımlı intravitreal implantlar geliştirilmiştir. Bu derlemede diyabetik maküla ödem tedavisinde intravitreal kortikosteroidlerin etkinlik, güvenilirlik ve teröpatik potansiyelleri güncel literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, intravitreal kortikosteroid, triamsinolon asetonid, deksametazon, fluosinolon asetonid

Abstract

Diabetic macular edema is the most common cause of visual impairment in patients with diabetes mellitus. The pathogenesis of macular edema is complex and multifactorial. For many years, laser photocoagulation has been considered the standard therapy for the treatment of diabetic macular edema; however, few patients achieve significant improvements in visual acuity. Today the intravitreal administration of anti-inflammatory or anti-angiogenic agents together with the use of laser photocoagulation represents the standard of care for the treatment of this complication. The intravitreal route of administration minimizes the systemic side effects of corticosteroids. Steroid-related ocular side effects are elevated intraocular pressure and cataract, while injection-related complications include endophthalmitis, vitreous hemorrhage, and retinal detachment. In order to reduce the risks and complications, intravitreal implants have been developed recently to provide sustained release of corticosteroids and reduce repeated injections for the management of diabetic macular edema. In this review, the efficacy, safety, and therapeutic potential of intravitreal corticosteroids in diabetic macular edema are discussed with a review of recent literature.

Keywords: Diabetic macular edema, intravitreal corticosteroid, triamcinolone acetonide, dexamethasone, fluocinolone acetonide

Giriş

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabetik retinopati (DR) olan hastalarda görme kaybının başlıca nedenidir. Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik (WESDR) çalışmasında tip 1 diyabetiklerde 10 yılda DMÖ gelişim sıklığı %20,1, tip 2 diyabetiklerde insülin kullananlarda %13,9, insülin kullanmayanlarda %25,4 olarak bildirilmiştir.¹ DMÖ zamanında uygun şekilde tedavi edilmediğinde kalıcı görme

kaybına neden olan bir komplikasyondur. Son yıllarda DMÖ'de ciddi görme kaybı gelişiminin azaldığı düşünülmekle birlikte, her sene 12,000 ile 24,000 arası yeni olgu eklenmektedir.²

Uzun yıllardır DMÖ'ye bağlı görme kaybında grid ve fokal lazer fotokoagülasyon standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Lazer fotokoagülasyonun DMÖ'de orta derecede görme kaybı riskini azalttığı bilinmektedir ancak birçok hasta kaybettiği görme kaybını geri kazanamaz ve DMÖ olan tüm olgularda etkin değildir.³

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Burcu Nurözler Tabakcı, Ağrı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ağrı, Türkiye
Tel.: +90 533 631 61 03 E-posta: burcunurtabakci@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 01.03.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.06.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEBF) ve steroidler gibi intravitreal ajanların gelişimi ile bu kompleks hastalığın tedavisinde yeni stratejiler önerilmektedir. Lazer girişimine kıyasla intravitreal uygulamalar potansiyel görsel kazanımlar açısından avantaj sağlarken, tekrarlayan girişimler ilaç ve uygulamaya bağlı yan etkiler açısından risk oluşturmaktadır.³ İntravitreal implantlar aracılığıyla daha uzun etki süresi ile daha iyi görsel iyileşme ve daha az yan etki hedeflenmektedir. Bu derlemede DMÖ patogenezi, kortikosteroid kullanımının gerekçesi ve DMÖ tedavisinde steroidlerin güncel kullanımı tartışılmaktadır.

Diyabetik Maküla Ödemi Patogenezi

DMÖ'nin patogenezi karmaşık ve multifaktöriyeldir. DMÖ kan retina bariyerinin (KRB) yıkımı sonucu retina katlarında sıvı birikimi ile oluşur. Hiperglisemi DR gelişiminde ana risk faktörüdür. Hiperglisemi hücre içi yüksek glukoz seviyesine, oksidatif stresle serbest radikallerin oluşmasına ve protein kinaz C aktivasyonuna sebep olur. Kronik hiperglisemi ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu sağlamaktadır. Vitreus ve vitreoretinal ara yüzde bulunan ileri glikasyon son ürünlerinin diyabetik retinopatide görülen nörovasküler hasardan sorumludur.⁴

Sinir sistemi ve vasküler sistem embriyonik gelişimde iki paralel sistemdir. Damar ve sinir yapılarının oluşmasında bu iki sistem birbirini destekler. Mikrovasküler sızıntı ve nöronal apoptozis karşılıklı etkileşim ile birlikte oluşmaktadır. Retinal nörovasküler ünite, Müller hücreleri retina sinirleri ve mikro dolaşım arasında köprü görevi görür. Müller hücreleri ayrıca KRB'nin de önemli bir bileşenidir. Müller hücrelerinde sitoplazmik şişme maküla ödeminin erken bir bulgusudur ve hücre-dışı sıvının hücre içinde birikimi ile sonuçlanır.⁵

Hipoksi, bozulmuş kan akımı, retinal iskemisi ve enflamasyon gibi diğer nedenler de DMÖ'nin ilerlemesi ile ilişkilidir. VEBF seviyelerinde artış, endotel disfonksiyonu, lökosit adezyonu, pigment epitel derive faktör seviyesinde azalma ve protein kinaz C üretiminde artış KRB'de yıkım ve vasküler permabilite artışına neden olmaktadır.⁴

VEBF homodimerik glikoprotein yapısında vasküler endotelial hücre proliferasyonu ve vasküler permeabilite artışını uyaran bir büyüme faktörüdür. VEBF-A mikrovasküler sızıntı ve nöronal apoptozisi uyarır ve nörovasküler ünite üzerinde kritik öneme sahiptir.⁵ Birçok çalışma DMÖ gelişiminde VEBF'nin önemli bir rol oynadığını göstermiştir.^{6,7} DMÖ tedavisinde kullanılan başlıca anti-VEBF ajanlar ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib sodium ve aflibercepttir.³

DMÖ gelişiminde VEBF'lerin katkısı tartışmasız olsa da, VEBF dışı diğer yolların rolünün de önemi üzerinde durulmaktadır. Diyabetik retinopati gelişiminde enflamasyonun rolünü gösteren çok sayıda çalışma vardır. DMÖ tedavisinde steroidlerin güçlü anti-enflamatuvar ve anti-ödem etkileri nedeniyle uzun yıllardır çalışmalar sürdürülmektedir. Kortikosteroidler fosfolipaz A2 inhibisyonu ile arachidonic asit yolağını bloke eder. Bu sayede tromboksanlar, lökotrienler ve prostoglandinler sentezlenemez. Vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı engellenir. Kortikosteroidler ayrıca lizozimleri stabilize ederek,

enflamatuvar mediyatör sentezini azaltır, VEBF sentezini azaltır, hücre proliferasyonunu inhibe eder, KRB'yi stabilize eder, retina kapiller endotelindeki sıkı bağlantıların yoğunluk ve aktivitesini artırır ve retinal oksijenlenmesini iyileştirir.⁸

DMÖ tedavisi için intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonunu takiben retina kalınlığında 1 saat içinde belirgin azalma gözlenirken, bevacizumab sonrası 24. saatte değişim görülmemiştir.⁹ Steroidler gen transkripsiyonundan bağımsız olarak plazma membranlarında genomik olmayan etkileşimle hızlı etkilidir. İVTA enjeksiyonunu takiben retina kalınlığında hızlı düzelmeye endojen adenozin salınımı ile Müller hücrelerinde osmotik şişmenin inhibe olması da katkı sağlar. Endojen adenozin salınımı A1 reseptörlerini aktive ederek, glial hücrelerdeki potasyum ve klor kanallarını açar. İyonların dışı akımı membranlardaki osmotik gradienti dengeler ve hücresel şişmeye engel olur. İVTA ayrıca vazokonstriksiyon ve hidrostatik basıncı azaltarak Starling kuvvetlerini dengeler.⁸

DMÖ'nde farmakolojik tedavide anti-VEBF ajanlar ilk seçenektir. Ancak RISE-RIDE çalışmasında %61 olguda 15 harf ve üzeri görme kazanımı elde edilememiş, %43 olguda ise 20/40 ve üzeri görme kazanımı olmamıştır. Bu olgularda görme kazanımının sınırlı olmasında, tedavi öncesi kronik maküla ödeme (ortalama 4,5 yıl) bağlı gelişen nöral hasarın, retina pigment epitel değişikliklerinin, subretinal fibrozise ek olarak tekrarlayan maküler lazer tedavisi ile oluşan yapısal hasarların ve DR'nin doğal seyrinin etkisi olduğu düşünülmektedir.¹⁰

Anti-VEBF tedaviye yanıtızsızlık anatomik olarak düzelmenin olmaması ya da enjeksiyonlar arasındaki süre uzatıldığında retinanın kuru kalmaması olarak tanımlanabilir. Bu durumda steroid tedavisi düşünülmelidir.

İntravitreal steroid uygulamaları DMÖ'ni azaltıp görme stabilizasyonu sağlar ancak yan etkileri de sıktır. En sık yan etkileri göz içi basınç (GİB) artışı ve katarakt gelişimidir. Bu sebeple inatçı ya da tedaviye dirençli psödo-fakik gözlerde tercih edilirler.³ DMÖ'nin steroidle tedavisinde peribulber enjeksiyon, intravitreal enjeksiyon ya da intravitreal implantlar uygulanmaktadır. Güncel kullanımda triamsinolon asetonid, flusinolon asetonid ve deksametazon olmak üzere üç farklı intravitreal steroid mevcuttur.

Triamsinolon Asetonid

TA hidrokortizondan 5 kat daha güçlü anti-enflamatuvar güce sahip sentetik bir steroidtir. Suda çözünürlüğü az olması nedeniyle uzun etki profiline sahiptir. İntravitreal 4 mg TA terapötik etkisi 3 aya kadar sürer.

İVTA'nın günümüzde suspansiyon formda Trivaris (Allergan, Irvine, CA, ABD), Kenacort (Bristol-Myers-Squibb, Melbourne, Vic., Avustralya) ve Kenalog (Bristol-Myers-Squibb, Princeton, NY, ABD) isimli ticari preparatları bulunmaktadır.³ İVTA ilk olarak yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisinde uygulanmış, birkaç yıl sonra DMÖ tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır.^{11,12} Başlangıçta DMÖ tedavisinde steroid uygulamalarında subtenon yol tercih edilirken, daha sonra dirençli DMÖ tedavisinde intravitreal uygulamanın daha etkin olduğu anlaşılmıştır.

Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (DRCR) tarafından düzenlenen prospektif çalışmada prezervansız 1 mg ve 4 mg İVTA ile fokal/grid lazer uygulamasının etkinlik ve güvenilirliğinin 3 yıllık sonuçları karşılaştırılmıştır. Hastalar randomize olarak fokal/grid lazer uygulaması, 1 mg İVTA ya da 4 mg İVTA uygulaması için üç gruba ayrılmıştır. Dördüncü ayda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) kazanımı en fazla 4 mg İVTA uygulanan grupta olsa da, 1. yıl sonunda EİDGK açısından gruplar arasında belirgin fark saptanmamıştır. Bununla birlikte 2. yılın sonunda ortalama EİDGK lazer grubunda daha üstün olup, bu sonuç optik koherens tomografide santral retina kalınlığı (SRK) ölçümleri ile de doğrulanmıştır. Üçüncü yıl takiplerinde lazer grubunda EİDGK artışı 5 harf iken her iki İVTA grubunda da EİDGK değişikliği saptanmamıştır. Yan etkiler değerlendirildiğinde, lazer, 1 mg İVTA ve 4 mg İVTA gruplarında 10 mmHg'nın üzerinde GİB artışı sırasıyla %4, %18 ve %33 olarak gözlenmiş, katarakt cerrahisi olasılığında ise %31, %46 ve %83 oranında artış bildirilmiştir. Bu nedenle DMÖ tedavisinde İVTA'nın lazer fotokoagülasyona kıyasla uzun süreli fayda sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır.^{13,14}

DRCR çalışmasında lazer tedavisinin İVTA tedavisine üstünlüğü yayınlandıktan sonra DMÖ tedavisinde triamsinolon salınlımlı intravitreal implant (I-vation, Surmodics, Inc., MN, ABD) faz 2b çalışmasında askıya alınmıştır.

Daha sonra DRCR merkezi tutan DMÖ tedavisinde iki farklı intravitreal ajanın lazer fotokoagülasyon tedavisi ile karşılaştıran geniş randomize klinik çalışma başlattı. Hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı: Sham enjeksiyon + erken lazer, 0,5 mg intravitreal ranibizumab (İVR) + erken lazer, 0,5 mg İVR + geç lazer, 4 mg İVTA + erken lazer. Birinci yılın sonunda EİDGK açısından İVR ile birlikte erken ve geç lazer, İVTA ve tek başına lazer gruplarına kıyasla büyük fayda sağlamıştır. İntravitreal enjeksiyon uygulanan 3 grupta da tek başına lazer grubuna kıyasla, benzer sonuçlarla SRK'da büyük azalma saptanmıştır.¹⁵ Uzatılmış 2 yıllık takip sonuçları da birinci yılda yayınlanan sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.¹⁶ Tek başına lazer grubu ile karşılaştırıldığında ortalama EİDGK değişiklikleri İVR + erken lazer grubunda +3,7 harf, İVR + geç lazer grubunda +5,8 harf ve İVTA + erken lazer grubunda -1,5 harftir. Katarakt insidansı İVTA uygulanan fakik hastalarda görme kazancını kısıtlamış ve %55 hastada katarakt cerrahisi gerekmiştir, bu oran İVR uygulanan grupta %12 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada psödo-fakik gözlerde subgrup analizinde, EİDGK sonuçları İVTA + erken lazer uygulaması tek başına lazer uygulamasına göre daha iyi ve İVR + lazer uygulaması ile benzerdir. GİB artışı riski İVTA + lazer grubunda (%38) İVR + lazer grubunda (%5) göre yüksek bulunmuştur. Bu nedenlerle İVR enjeksiyonunun DMÖ'nde etkin olduğu, İVTA'nın psödo-fakik hastalarda alternatif bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır.

Günümüzde DMÖ tedavisi için triamsinolon asetonidin intravitreal uygulaması endikasyon dışı ilaç kullanımıdır. Bu nedenle İVTA'nın tek başına ya da lazere ek olarak, görme kaybı ile birlikte inatçı ve tedaviye dirençli DMÖ ve özellikle psödo-fakik özenle seçilmiş hastalarda uygulanması önerilmektedir.³

Deksametazon

İntravitreal deksametazon implant (DEX implant, Ozurdex; Allergan) 0,7 mg prezervansız deksametazon içeren, önceden yüklenmiş, oda ısısında saklanabilir özellikte, 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya çıkmıştır. Biyoyıkıma uğrar ve yavaş salınım özelliği ile 6 aya kadar etkilidir.

MEAD çalışması DMÖ'de intravitreal DEX implantın 0,35 mg ve 0,7 mg dozlarının güvenlik ve etkinliğini değerlendiren 3 yıllık, randomize, sham kontrollü bir çalışmadır. Üç yılın sonunda ortalama enjeksiyon sayısı 0,7 mg, 0,35 mg dexametazon implant ve sham enjeksiyon için sırasıyla 4,1,4,4 ve 3,3'tür. Çalışmanın sonunda ≥ 15 harf ve üzeri görme kazanımı hasta oranları 0,7 mg DEX implant %22,2, 0,35 mg DEX implant %18,4 ve sham enjeksiyon %12 olarak bildirilmiştir. Ortalama SRK'da azalma en fazla 0,7 mg DEX implant grubunda (-111,6 μ m) gözlenmiştir, 0,35 mg DEX implant grubunda (-107,9 μ m) sham grubuna göre (-41,9 μ m) fazladır. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde 0,7 mg DEX implant, 0,35 mg DEX implant ve sham enjeksiyon grubunda; fakik hastalarda katarakt gelişimi sırasıyla %67,9, %64,1 ve %20,4, 10 mmHg üzerinde GİB artışı sırasıyla %27,7; %24,8 ve %9,1'dir. GİB artışı genellikle tedavisiz ya da ilaç tedavisi ile kontrol altında olup, 0,7 mg DEX implant uygulanan grupta 2 hastada (%0,6) ve 0,35 mg DEX implant uygulanan grupta 1 hastada (%0,3) trabekülektomi gerekmiştir.¹⁷

PLACID çalışmasında diffüz DMÖ olan hastalar randomize olarak 0,7 mg DEX implantı takiben 1. ayda lazer fotokoagülasyon uygulanan ve sham enjeksiyonu takiben 1. ayda lazer fotokoagülasyon uygulanan 2 gruba ayrılmıştır. Hastalara gerekirse ilk enjeksiyondan sonra 6. ayda ek 1 doz DEX implant ya da sham enjeksiyonu ve her iki gruba da gerekirse 3 defaya kadar 3 ay aralıklarla ek lazer uygulaması yapılmıştır. DEX implant ile birlikte lazer uygulanan grupta tek başına lazer uygulanan gruba göre anjiyografi ile vasküler sızıntı ve retina ödeminde azalma daha fazladır. EİDGK açısından 12. ayda gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak 1. ay ve 9. ayda DEX implant uygulanan grupta EİDGK'de belirgin artış saptanmıştır. Deksametazon implant uygulanan gözlerde 10 mmHg üzerinde GİB artışı %15,2 olup, glokom cerrahisi gereksinimi olmaksızın kontrol altına alınmıştır. On iki ay sonunda %3,2 hastaya katarakt cerrahisi uygulanmıştır.¹⁸

BEVORDEX çalışması DMÖ olan hastalarda bevacizumab ve 0,7 mg deksametazon implantın karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmadır. Merkezi tutan DMÖ olan 61 hastanın 88 gözü çalışmaya dahil edilmiş, 42 göze 4 haftada bir duruma göre intravitreal bevacizumab ve 46 göze 16 haftada bir duruma göre deksametazon implant enjeksiyonu yapılmıştır. EİDGK'nde 10 harf ve üzeri artış; bevacizumab uygulanan gözlerde %40 ve deksametazon implant uygulanan gözlerde %41 olarak izlenmiştir. Bevacizumab uygulanan gözlerin hiçbirinde 10 harf ve fazla düşüş izlenmezken, deksametazon implant uygulanan gözlerin %11'inde, çoğunlukla katarakt nedeniyle, görme kaybı izlenmiştir. Santral maküla kalınlığında bevacizumab grubunda ortalama 122 μ m, deksametazon implant grubunda ortalama 187 μ m azalma tespit edilmiştir. Bevacizumab tedavisi alan

gözlere 12 ayda ortalama 8,6 enjeksiyon, deksametazon implant tedavisi alan gözlere ortalama 2,7 enjeksiyon uygulanmıştır.¹⁹

Vitrektomize gözlerde tedaviye dirençli DMÖ olan hastalarda 0,7 mg deksametazon implant uygulaması yapılan CHAMPLAIN çalışmasında DMÖ süresi ortalama 43 ay olan 55 hastanın 26 haftalık sonuçları bildirilmiştir. Ortalama SRK değişimi başlangıca (403 µm) göre 8. haftada -156 µm ve 26. haftada -39 µm'dir. Ortalama EİDGK artışı 8. haftada 6,0 harf, 26. haftada 3,0 harf olup, 8. haftada hastaların %30,4'ü 10 harf ve üzerinde, %42,9 hastada 5 harf ve üzeri görme artışı sağlamıştır. Bu çalışmada tedaviye dirençli vitrektomize DMÖ olan gözlerde deksametazon implantı kabul edilebilir güvenlik profili ile istatistiksel ve klinik olarak anlamlı görme artışı ve vasküler sızıntı da azalma sağlamıştır.²⁰

Sonuç olarak DEX implantın yarar/zarar oranı psödoftalmik veya steroid dışı tedavilere yanıt vermeyen ya da bu tedavilerin uygun olmadığı kısıtlı hasta grubunda olumludur.

Fluosinolon Asetonid

İntravitreal fluosinolon asetonidin (İVFA) ticari olarak iki farklı tipte yavaş salınımlı ilaç taşıyıcısı sistemi mevcuttur; Retisert (Bausch&Lomb, Rochester, NY, ABD) ve Iluvien (Alimera Sciences, Atlanta, GA, ABD).

Retisert 0,59 mg fluosinolon asetonid içeren biyoyıkıma uğramayan bir implanttır. Pars plana kesisinden vitreusa yerleştirilir ve skleraya suture edilir. Otuz aya kadar devamlı ilaç salınımı yapar. Cerrahi implantasyondan sonra başlangıçta 0,6 µg/gün steroid salınımı yapar, 1. aya kadar azalarak yaklaşık 0,3-0,4 µg/gün oranında sabitlenir.²¹ Retisert kronik enfeksiyöz olmayan posterior üveitler için onaylanmıştır.

Persistent ve tedaviye dirençli DMÖ tedavisinde Retisert'in etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli çalışmada hastalar randomize olarak İVFA 0,59 mg ya da gözlem/ek lazer fotokoagülasyon uygulanan (standart tedaviye kabul eden) iki gruba ayrılmıştır. EİDGK'de 3 sıra ve üzerinde artış İVFA uygulanan gözlerde 6. ayda %16,8, 1. yılda %16,4, 2. yılda %31,8, 3. yılda %31,1 iken, standart tedavi uygulanan grupta sırasıyla %1,4, %8,1, %9,35 ve %20 olarak bildirilmiştir. SRK'da azalma çalışma boyunca implant uygulanan grupta standart tedavi grubuna göre daha fazla olarak izlenmiştir. Dört yıllık gözlem sonunda İVFA uygulanan fakik gözlerde %91 katarakt cerrahisi gerekmiştir. İVFA uygulanan gözlerin %61,4'ünde ≥30 mmHg üzerinde GİB yüksekliği tespit edilmiş ve %33,8'ine GİB kontrolü için cerrahi girişim uygulanmıştır.²²

Iluvien 250 µg fluosinolon asetonid içeren biyoyıkıma uğramayan daha küçük bir implanttır 25 G iğne kullanılarak vitreusa enjekte edilir ve 0,5 ya da 0,2 µg/gün aktif madde salınımı yapar. Iluvien implantın lazer tedavisine dirençli DMÖ tedavisindeki etkinliğini araştıran çift kör, çok merkezli FAME çalışmasında 3 yıllık takip sonuçları yayınlanmıştır. Daha önce en az 1 defa lazer tedavisi almış DMÖ olan hastalar randomize 3 gruba ayrılmıştır; 0,2 µg/gün İVFA (düşük doz), 0,5 µg/gün İVFA (yüksek doz) ya da sham enjeksiyon. Üç yıllık takipte 15 harf ve üzeri görme artışı sırasıyla %28,7, %27,8, %18,9 olarak bildirilmiştir. Hastaların %25'ine 12 ay sonunda tekrar tedavi

uygulanmıştır. Hastalara ilk tedaviden 6 ay sonra lazer tedavisi uygulanabilmekle birlikte %40 hastaya ek lazer uygulanmıştır. Ayrıca DMÖ süresinin tedaviye etkisinin araştırılması amacıyla subgrup analizi yapılmıştır. DMÖ süresi 3 yıl ve üzerinde olan kronik hastalarda 36 ay sonunda EİDGK'de 15 harf ve üzerinde kazanım oranları %34 (düşük doz), %28,8 (yüksek doz) ve %13,4 (sham) olmak üzere, steroid implant uygulanan grupta belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir. Buna rağmen 3 yılın altında DMÖ olan hastalarda bu fark belirgin değildir. İVFA uygulanan tüm hastalarda katarakt gelişimi olsa da, katarakt cerrahisinden sonra görme kazanımları psödoftalmik hastalarla benzer bulunmuştur. Üç yıllık takip sonunda insizyonel glokom cerrahisi düşük doz grubunda %4,8 ve yüksek doz grubunda %8,1 olarak bildirilmiştir.²³

Kortikosteroidlerin intravitreal yolla uygulanması sistemik yan etkileri azaltarak, DMÖ tedavisinde birçok yönden avantaj sağlamaktadır. Anti-VEBF ajanlar sık aralıklarla uygulandıkları için tedavi maliyetleri yüksektir. Yavaş salınımlı steroid implantlar intravitreal enjeksiyon sayısını azaltarak endoftalmi ve travmatik katarakt riskini de oldukça azaltmaktadır. Ancak kortikosteroidlere bağlı katarakt gelişme riski belirgin olarak yüksektir.

İVFA implantın etki süresi DEX implanttan daha uzun olduğu için hasta uyumu daha yüksek olsa da, oküler hipertansiyon ve katarakt riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak bu yöntemlerin direkt olarak karşılaştırıldığı bir klinik çalışma yoktur. DEX implantın tekrarlanarak uygulanmasının uzun etkili İVFA ile aynı risklere neden olmadığını gösteren yeterli kanıt yoktur.

Sonuç olarak merkezi tutan DMÖ'nde başlangıç tedavi olarak anti-VEBF ajanlar önerilmektedir. Merkezi olmayan DMÖ'de lazer fotokoagülasyonun tercih edilmesi, bu hasta grubunda düşük risk, düşük maliyet ve hasta uyumu nedeniyle uygundur. Merkezi tutan DMÖ başlangıç tedavisinde anti-VEBF ajanlarla uzun salınımlı kortikosteroid tedaviye karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Steroid tedavisi DMÖ'de gerek enflamasyonun gerekse VEBF yolunun baskılanması ile tedaviye olanak sağlar. Etki süresi uzundur, enjeksiyon sayısı ve takip sıklığı anti-VEBF tedavisine göre daha azdır. Bu nedenlerle özellikle kronik diffüz maküla ödeminde, anti-VEBF tedaviye yanıtsız olgularda, yeni geçirilmiş serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü gibi anti-VEBF tedavinin kontrendike olduğu durumlarda steroid tedavisi tercih edilir. Vitrektomi geçirmiş merkezi tutan DMÖ olan hastalarda anti-VEBF ajanların yarı ömrünün kısa olması ve muhtemel düşük etkisi nedeniyle yavaş salınımlı steroid implantlar başlangıç tedavide uygun olabilir. Merkezi tutan dirençli DMÖ'de, belirgin glokom riski olmayan psödoftalmik hastalarda kortikosteroid implantlar anti-VEBF tedaviye uygun alternatiflerdir.²⁴

Monoterapilere ek olarak kortikosteroid implantların uzun etki süresi kombine tedavilere olanak sağlayabilir. Ancak henüz bu implantların lazer ve anti-VEBF ajanlarla kombine kullanımının sinerjistik etkileri üzerine yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Burcu Nurözler Tabakcı, Dizayn: Nurten Ünlü, Analiz veya Yorumlama: Burcu Nurözler Tabakcı, Literatür Arama: Nurten Ünlü, Burcu Nurözler Tabakcı, Yazan: Burcu Nurözler Tabakcı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102:7-16.
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116:497-503.
- Bandello F, Preziosa C, Querques G, Lattanzio R. Update of intravitreal steroids for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2014;52:89-96.
- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:1-32.
- Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci*. 2014;4:27.
- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:70-77.
- Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2003;110:1690-1696.
- Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? *Curr Diab Rep*. 2012;12:364-375.
- Sonoda Y, Arimura N, Shimura M, Sakamoto T. Early change of central macular thickness after intravitreal triamcinolone or bevacizumab in diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Retina*. 2011;31:290-297.
- Brown DM1, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ; 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;120:2013-2022.
- Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1995;23:293-298.
- Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:425-427.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, Hartnett E, Ip MS, Kim JE, Kollman C. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:245-251.
- Bressler NM, Edwards AR, Beck RW, Flaxel CJ, Glassman AR, Ip MS, Kollman C, Kuppermann BD, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in a randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone acetate with focal/grid photocoagulation. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1566-1571.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-1077.
- Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:609-614.
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-1914.
- Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, Liu CC, Li XY, Hollander DA, Schiffman RM, Whitcup SM; Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120:1843-1851.
- Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, Goodwin S, Aroney C, McAllister IL, Fraser-Bell S. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014;121:2473-2481.
- Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, Liu CC, Lou J, Whitcup SM; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31:915-923.
- Driot JY, Novack GD, Rittenhouse KD, Milazzo C, Pearson PA. Ocular pharmacokinetics of fluocinolone acetonide after Retisert intravitreal implantation in rabbits over a 1-year period. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004;20:269-275.
- Pearson PA, Comstock TL, Ip M, Callanan D, Morse LS, Ashton P, Levy B, Mann ES, Elliott D. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118:1580-1587.
- Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, Garretson B, Gupta A, Hariprasad SM, Bailey C, Reichel E, Soubane G, Kapik B, Billman K, Kane FE, Green K; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119:2125-2132.
- Ciulla TA, Harris A, McIntyre N, Jonescu-Cuypers C. Treatment of diabetic macular edema with sustained-release glucocorticoids: intravitreal triamcinolone acetonide, dexamethasone implant, and fluocinolone acetonide implant. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:953-959.