

Diabetik Maküler Ödem ve Kanıta Dayalı Tedavi Seçenekleri*

Evidence-Based Treatment Options and Diabetic Macular Edema

Süleyman KAYNAK¹

Anahtar Kelimeler: Diabetik maküler ödem, lazer tedavisi, Ranibizumab, Pegaptanib, Bevacizumab, OKT.

Key Words: Diabetic macular edema, laser treatment, Ranibizumab, Pegaptanib, Bevacizumab, OCT.

* Bu çalışmanın özeti, 19-22 Ocak 2012 TOD XXXIII Kış Sempozyumunda, konferans olarak sunulmuştur.

1- M.D. Professor, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir/TURKEY
KAYNAK S., skaynak@retina-gm.com

Geliş Tarihi - Received: 15.05.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 07.08.2012
Ret-Vit 2012;20:157-175

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Professor,
Süleyman KAYNAK
Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Balçova-İzmir/TURKEY

Phone: +90 532 264 12 21
E-Mail: skaynak@retina-gm.com

I. DİABETİK MAKÜLA ÖDEMİ; SIKLIK VE RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabetes mellitus, dünyada en önemli kronik hastalıklardan birisidir ve tüm yaş gruplarındaki sıklığı, 2000 yılında %2.8 iken 2030 yılında %4.4 olacağı tahmin edilmektedir. Bu oranlar, 171 milyon ve 366 milyon insan olarak tanımlanabilir.¹

Diğer bir çalışmada ise, yetişkinlerdeki diyabet sıklığı dünyada ortalama olarak 1995 yılında %4 olarak tahmin edilirken, 2025 yılının tahmini ise %5.5 olarak belirtilmektedir.² Bunun anlamı, 1995'den 2025'e kadar dünyada diyabetik hasta sayısının 135 milyondan 300 milyona çıkacağı şeklindeki tahminidir. Gelişmekte olan ülkelerdeki rakam 84 milyondan 228 milyonluk diyabet nüfusu ulaşacaktır. Gelişmekte olan ülkelerin bu rakamı dikkati çekicidir. Artış %170 dolayındadır.

Gelişmiş olan ülkelerde artış oranı ise %42 ile 51 milyondan 72 milyona çıkacaktır. Bu ilginç durum aslında diyabetin, eskisi gibi artık gelişmiş ülke hastalığı olmaktan çıkıp, gelişmekte olan ülkelerde daha büyük bir sorun haline almaya başladığının habercisidir.² Yani 1995'de, toplam diyabetik popülasyonun %62'si gelişmekte olan ülkelerde otururken, 2025'de diyabetik popülasyonun %75'ten fazlası gelişmekte olan ülkelerde oturuyor olacaktır. Gelişmekte olan ülkelerde diyabetin daha ağırlıklı olarak 45-64 yaş diliminde yer almasına karşılık gelişmiş ülkelerde diyabetin biriktiği yaş grubu 65 yaş üzeridir. Bu durumda, genel olarak ekonomik anlamda, diyabetin, gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın ve derin bir hasar meydana getirmeye aday olduğu sonucunu çıkarılabilir. Bunun yansıması, diyabet demografik olarak daha çok kentli nüfusu etkilemekte ve giderek kadınlar arasında daha sıklaşmaktadır.²

2007 rakamları ile Birleşik Amerika'da diyabetli sayısı 24 milyon olarak (%8 sıklık) olarak saptanmıştır. Bu rakam, 2002'de %6 sıklık ile 13.5 milyon olarak bildirilmişti. Bu sıklık 65 yaş üzerinde %14 olarak saptanmıştır. Bu da diyabetin artış hızının sadece sayısal değil, oransal olarak da devam ettiğini göstermektedir.³

Gerçekte Birleşik Amerika'da ulusal diyabet istatistiklerine bakılacak olursa, diyabet sıklığı %8.3 olarak saptanmıştır ve bu 25.8 milyon insana tekamül eder. Bunun yaklaşık 7 milyonluk bir bölümünün de henüz tanı almadığı düşünülmektedir.³

Kırk yaş üzerindeki diyabetikler arasında retinopati sıklığı %40.3 ve görmeyi ciddi etkileyen retinopati sıklığı ise %8.2 olarak belirlenmiştir. On yıllık bir dönem istatistiklerine bakılacak olursa, Amerika'da, insüline bağımlı olmayanlarda tedavi gereksinimi en az %21.4 iken, insüline bağımlı olanlarda bu oran %32.8 olarak ortaya çıkmaktadır.

İleriye dönük istatistiksel çalışmalarda, 2050 yılında, Birleşik Amerika'da, tanı almış ve almamış olarak 50 milyon dolayında diyabetik nüfus oluşacağı ve bunun da yaklaşık yarısının yani 25 milyonluk kısmının diyabetik retinopati göstereceği tahmin edilmektedir.⁴

Türkiye rakamlarına bakacak olursak; 2009 nüfus sayımına göre, ülkemizin nüfusu, 72.561.312 olarak verilmektedir. Yirmi yaş üzeri nüfus ise 48.767.000 kişidir.⁵ Ülkemizde 20 yaş üzerindeki nüfusta diyabet sıklığı %13.7 olarak saptanmıştır ve bu rakamda 6.680.107 kişi etmektedir.⁶

Maküla ödemi sıklığı, diyabetik olgularda genel olarak %1-5.7 arasında diyabetik retinopati ile birlikte %2.7-11 (ort:6.85) arasında bildirilmektedir.^{7,8} Bu rakamlara göre Türkiye'de 20 yaş üzerindeki diyabetikler arasında 66.801 ile 380.766 kişi arasında bir rakamla ifade edilecek maküla ödemli olgu olması gerekir. Bunun ortalaması, %3.35 olarak alınırsa, 223.783 kişide diyabetik maküla ödemi olması, iki taraflı olması halinde de 447.566 gözde yaklaşık olarak diyabetik maküler ödem ya vardır veya yüksek risk altındadır denilebilir. Ancak günlük pratikte ve hele optik koherens tomografi (OKT) teknolojisi rutin uygulamaya konduktan sonra, maküla ödemi ile ilgili sıklıklar ve yaklaşımlarda da değişiklikler olmuştur.

Fakat yinede örneğin, WESDR çalışmasında (Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy) Tip-I diyabetiklerde 10 yılda diyabetik maküler ödem gelişim sıklığını %20.1, insülin kullanmayan tip-II diyabetiklerde %13.9 ve insülin kullanan tip-2 diyabetiklerde de %25.4 olarak bildirilmiştir.

Diyabetik maküler ödem sıklığı, ılımlı nonproliferatif gözlerde %3, orta ve ileri nonproliferatif olgularda %38 ve proliferatif olgularda da %71 gibi oranlarda bildirilmektedir.⁹

Bu konudaki risk oranları, elbette diyabetin süresi ile yakından ilişkilidir. Otuz yaşından önce diyabet tanısı almış olan olgularda, eğer diyabet yaşı 5 yılın altında ise, maküler ödem sıklığı sıfıra yakındır. Ama diyabet yaşı 20 yılı aşınca bu sıklık %29 olarak ortaya çıkar. Otuz yaşın üzerinde diyabet tanısı almış olgularda ise, diyabet yaşı 5 yılın altında olanlarda, diyabetik maküler ödem sıklığı %3, 20 yılın üzerinde diyabet yaşı olanlarda ise ortalama %28 sıklık görülmektedir.¹⁰

Otuz yaş altındaki diyabetiklerde risk faktörleri, diyabetin süresi, proteinüri, erkek cins, diüretik kullanımı, yüksek HbA1C ve lipid düzeyinin varlığıdır. Otuz yaşın üzerinde ise, diyabetin süresi, hipertansiyon, yüksek HbA1C ve insülin alanlarda proteinüri olarak belirlenmiştir. Bu açıdan hastaların sistemik takipleri de elbette son derece önemlidir. Bu anlamda, maküla ödeme sistemik sorunların anlamlı bir yansıması gözü ile bakılabilir.¹⁰

II. MAKÜLADA NEDEN ÖDEM OLUR?

Pek çok patolojik olayda öncelikle, makülada ödem meydana gelmesi tesadüf değildir. Retina arterleri, sinir lifi katmanına, yani retinanın en iç katmanlarına daha yakın yer alır. Arterlerden pasif diffüzyon ile doku içine fizyolojik sıvı aktarımı meydana gelmektedir. Sıvının dokudan uzaklaştırılması ise venüller ve retina pigment epiteli aracılığı ile olur. Venüller, arterlere göre daha derin yerleşimlidir ve sıvının genelde uzaklaştırılmasında önemli rol oynarlar. Ancak, maküla bölgesine gelindiğinde, gangliyon hücre katmanı kaybolur ve maküla incilir. Santralde sadece kon hücreleri vardır. Bu nedenle bu bölgede, avasküler zone olarak tanımlanan bölgenin kıyısında arterler vardır ve fakat venüller daha uzakta sona ererler. Bunun nedeni, venüllerin daha çok yer aldığı nispeten daha derin gangliyon hücre tabakasının burada bulunmamasıdır. Dolayısı ile burada arterlerden pasif diffüzyonla doku içine çıkan sıvı, nerdeyse tümüyle retina pigment epiteli tarafından uzaklaştırılmaya çalışılır.¹¹

Retina dokusunda, pasif difüzyonun ulaşım mesafesi yani beslenme mesafesi 45 mikron dolayındadır. İki kapiller arası mesafe 90 mikron dolayında olmalıdır. Oysa, zaman zaman maküla alanında 60-100 mikronluk mesafelerden bahsetmek gerekir ki, iki kapiller arasında böyle mesafeler olması, oksijenlenmenin son derece hassas dengelerde devamını öngörmektedir. Bu nedenle en küçük bir denge bozulmasında, hipoksi ortaya çıkabilmekte ve maküla bölgesi ve çevresinde, özellikle de iç nükleer katmandan VEGF üretimi başta olmak üzere iskemiye bağlı inflamatuvar mediatör üretimi başlamaktadır.

Son yıllarda, bu süreçte yeralan inflamatuvar mediatörlerin rolüne özellikle dikkat çekilmektedir. Gerçekten de vasküler disfonksiyon ve sıvı birikiminden önce bu mediatörlerin iskemiye bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bunlar arasında IL-6 (İnterleukin-6) gibi damar permeabilitesini indirekt etkileyen proinflamatuvar sitokinlerin de etkisi olduğu gündeme getirilmektedir. Böylece hücrel hipoksi ile inflamatuvar mediatörler üretimi arasında etkili bir kısır döngü oluşmakta, bu kısır döngüden damar endoteli etkilenerek sıvı sızıntısı giderek artmaktadır.

Burada salınan yüksek VEGF'lerin etkisi ile kapiller endotelinin tight junction'larındaki gevşeme de önemli bir pay sahibi olabilmektedir.¹² Bunun en önemli iki sonucu, kan kimyasındaki değişikliklere bağlı perisit kaybı ile hızlanan damar duvarı değişikliklerinin ve mikroanevrizmaların oluşmaya başlaması ve kapiller duvar sızıntılarının artmasıdır. Mikronevrizmaların oluşması aslında 13-130 mikronluk farklı hacimdeki baloncukların bu inflamatuvar etkenlerle ortaya çıkmasıdır.

Bunların hepsi sızıntı yapmamakla birlikte, özellikle büyükleri, çevrelerindeki dokuya sıvı kaçırmalar. Bu oluşum "fokal maküla ödemi" diye tanımlanan süreçtir. Damarların, duvarında ise çoğu kez, mikroanevrizma oluşmadan, doğrudan sıvı kaybı oluşabilir ve burada da yine fizik ve kimyasal dengeler sıvı akımını etkilemektedir. Bunlar daha çok, doku içinde diffüz bir sıvı dağılımı ile seyrettiği için "diffüz maküla ödemi" denilir. Bu şekilde damar dışına çıkış hızı yaklaşık 12 kat artabilir. Oysa, retina pigment epitelinin sıvıyı uzaklaştırma kapasitesi sadece 2 kat artabilir. Bunun sonucunda, makülada, interstisyel mesafede su toplanmaya başlar. Esasen, kan şekerinin yükselmesi, damar dışına sodyum ve makromoleküllerin çıkışını kolaylaştırır ve bunlar da suyun damar dışında birikmesini kolaylaştırırlar. Bu durumu biz klinik ve OKT bulgusu olarak kistik değişiklikler olarak görebiliriz. Kısa süre içinde bu sıvının tekrar çekilmesini sağlamak, hücrel yıkıma neden olmadığı için görsel olarak kısa süreli ödemlerde fonksiyonel kayıp daha az beklenir. Ancak, retina içindeki bu sıvı uzun süre kaldığında, hücrel hipoksi artabilir. Bu ödem sıvısının ise en önemli özelliği, değişiminin çok yavaş olmasıdır ve süreç içinde, oksijen azlığı ve karbondioksit basıncının artması, ödemi teşvik eder. Zira, ödem sıvısı zaman içinde karbondioksit-karbonik asit dönüşümü nedeni ile asidite kazanır ve asit ortam da dilüsyon amaçlı olarak sıvı çekmeye devam eder. Bu kısır döngü ile, hücreler arası durgun sıvı, zaman içinde hücre kaybına yolaçacak kadar hipoksiyi yaygınlaştırır. Bu nedenle kronik ödemlerde hem kistik yapılar büyük ve çoktur, hem de tedaviye cevap vermeleri zordur ve ayrıca cevap alınsa bile görsel, fonksiyonel kayıplar daha fazla olmaktadır. Bu nedenle çoğu kez 6 aydan daha uzun sürmüş ödemlerde kronik ödem terimi tercih edilmelidir.¹¹

Esasen maküla ödeminin sınıflandırılmasında her zaman sıkıntılar olmuştur. Buna göre, farklı sınıflandırma çabaları hala devam etmekte, OKT gibi cihazların sağladığı imkanlar arttıkça da bu konudaki düşünceler değişim göstermektedir.

Makülanın klinik olarak değerlendirilmesi esasen fundus fotoğrafları üzerinden yapılabilir. Zaten okuma merkezlerinin standardize edilebilmesi için de fotoğraflar üzerinden bir değerlendirme esası getirilerek, subklinik ve klinik anlamlı maküler ödem tanımlaması yapılmıştır.^{13,14} Klinik olarak anlamlı maküla ödemi, maküla santralinden 500 mikron ve daha az uzaklıkta makülanın kalınlaşması, bu alanda sert eksuda bulunması ve makülanın bir disk kadarlık mesafesi içine ulaşmış olan ve kendisi de bir disk genişlikteki retina kalınlaşmalarını tanımlamaktadır. Buna tam uymayan ve daha sınırlı olan ödemler ise subklinik olarak tanımlanır. Burada görsel değerlendirme söz konusu değildir.^{11,13,14}

Maküla ödeminin oluş mekanizmasına göre ise, fokal ve diffüz ya da mikst ödem tanımlaması yapılmıştır. Yukarıda anlatıldığı gibi mikroanevrizmalardan ve kapiller duvardan doğrudan sızmalar olmaktadır. Bunu fundus floresein anjiyografi (FA) ile göstermek mümkündür. ETDRS, meydana gelen sızıntının %67'si mikroanevrizmalardan olmakta ise fokal, %33'ünden azı mikroanevrizmalardan sızmakta ise diffüz, sızıntının %33-67 arasındakiler fokal sızıntı ise mikst ödem tanımlamasını yapmıştır. Fakat bugün, buna ek olarak OKT bulgularına bakarak, maküla kalınlaşması, mikrokistik değişiklikler ya da, kistoid boşlukların genişliği ve yoğunluğuna göre, yeni tanımlamaların yapılması gerekliliği doğacaktır. Gerçektende OKT devreye girdikten sonra bu konuda daha fonksiyonel ve prognostik anlam taşıyan bir klinik sınıflama arayışı başlatılmıştır.¹⁵⁻¹⁷

Maküla ödeminin zamansal klinik seyrine göre de ayrımlar yapılmakta ve "erken-akut", "kronik", "refrakter", "gerilemiş", "nüks ödem" gibi takibe bağlı terimler kullanılmaktadır. Aslında bunların her birinin klinik seyre göre kullanımı yanısıra, OKT bulguları ile de bağdaştırılarak kullanılması mümkündür. Bunların, daha çok takip edilen hastanın klinik değerlendirilmesine yardımcı olacak takip terimleri olarak düşünülmesi daha uygundur.¹¹

Bu noktada, tedavi değerlendirilmesi açısından, bugün klinikte en çok kullanılan terminoloji yine de fokal-diffüz ayrımı olmaktadır. Diffüz ödem komponentinin de, zamana paralel olarak değerlendirilmesi, hastanın klinik takibi ile ve OKT bulguları ile birlikte tanımlanabilir.

III. TEDAVİDE SEÇENEKLER

Diabetik maküla ödeminde tedavi alternatifleri olarak, belirli yöntemler kullanılır. Bunları üç ana grup içinde toplamak mümkündür.

1. Lazer

- A. Fokal ödemde argon veya diod 532 lazer uygulaması.
- B. Diffüz ödemde grid lazer uygulaması
 - a. Argon veya Diod 532 lazer uygulaması
 - b. PASCAL kullanımı
 - c. SSML kullanımı.

2. Steroidler

- A. İntravitreal enjeksiyonlar.
- B. İntravitreal yavaş salınım platformları
 - a. Biyoyıkıma uğramayanlar
 - b. Biyoyıkıma uğrayanlar.

3. Anti VEGF Uygulamaları

- A. Ranibizumab
- B. Pegaptanib
- C. Bevacizumab
- D. VEGF Trap
- E. Diğer yeni maddeler.

1. A. Fokal Maküler Ödemde Argon veya Diod 532 Lazer Tedavisi

Temel olarak diyabetik maküler ödem gördüğümüz hastalarda, öncelikle ilk husus sistemik kontrol açısından, kan şekeri, kan basıncı, serum lipidleri ve proteinüri yönünden takibe alınması ve kontrol altında tutulmasının önemli olduğunun vurgulanmasıdır. HbA1c yükselmesi gösteren hastalarda ise, dahiliye uzmanı ile işbirliği yapılarak, yavaş bir düşme sağlanmasının önemi anlatılmalıdır. Zaten günlük deneyimlerimizden, HbA1c'nin hem yüksek seyretmesi ve hem de hızlı düşürülmesinde, diyabetik retinopatinin hızlandığına ilişkiler bilgilerimiz vardır ve ayrıca aslında HbA1c yüksekliği ile maküla ödemi arasında paralel bağlantılar gösterilmiştir.^{18,19}

Bu hastalarda ikinci önemli husus, görmesi beklenmedik derecede düşük olan ve OKT kalınlıkları artmamış olan olgularda FA yapılması ve makülada iskemik komponentin durumunun anlaşılmasıdır. Zira, makülada iskemik makülopati, yani, damar kaybolmaları var ise, avasküler alanda genişleme var ise, tedaviden yararlanma olasılığı düşecektir. Bu nedenle bu hastalarda eğer gerçekten izole iskemik makülopati var ise, yapılacak olan tedavilerden yararlanamazlar. Bu durum hastalara anlatılmalıdır.

Bu hastalarda üzerinde durulması gereken üçüncü husus ise OKT incelemesidir. Burada önemle dikkat edilmesi gereken iki unsur, maküla ödeminin yapısal özellikleri ve maküla kalınlığı, ama daha da önemlisi, vitreoretinal ara yüz sorunlarının olup olmadığının araştırılmasıdır.

Arka hialoid kalınlaşması ve çekintileri ya da epiretinal membran formasyonu, makülada görülen ödeminin oluşumunda pay sahibi olabilirler ve bu durum bu hastaların olağan medikal tedaviler açısından endikasyon dışında kalmalarına neden olabilir.

Fokal maküla ödeminin tedavisi esas olarak, sızıntı yapmakta olan mikroanevrizmaların sızdırmaz hale getirilmesine dayanır. Bu mikroanevrizmaları, FA'nin erken venöz fazında görerek tedavinin planlanması gerekir. Burada önemli olan husus, maküla santralinden 500-3000 mikron mesafedeki mikroanevrizmaların 50-100 mikronluk spotlar ile tek tek koagüle edilmesidir ve olabildiğince de minimal güç kullanılmasıdır.

Birleşik atışlar yapılmamalıdır, maküla çevresinde 3-9 bölgelerindeki koagülasyonlar özellikle minimal tutulmalıdır, olabildiğince seyrek ve hafif güçle uygulamalar yapılmalıdır. Lazer spotlarının gücü arttıkça, uzun vadede oluşacak skarların genişliği de artar ve zaman içinde hedeflenenenden daha geniş bir skar oluşarak makülayı etki altına alabilir.

Yüksek dozlar aynı zamanda Bruch hasarlanma riskini artırır. Bu nedenle, bu tedavide esas; güç, spot genişliği ve sayı olarak olabildiğince minimal davranmak, lazerlenen mikranevrizmaların sızıntılarını ve ödemi izleyerek gerekirse ortalama 3 aylık yada daha kısa uygun aralar ile tedavinin tekrarlanmasına karar vermektir.^{11,20-25}

1.B.a. Diffüz Maküla Ödeminde, Argon veya Diod 532 Grid Uygulaması

Diffüz maküla ödeminde, hala altın standart, grid lazer uygulamasıdır. Buradaki beklentimiz, esas olarak RPE üzerindeki emici pompa etkisini artırmak ve ayrıca, retina oksijenlenmesinde kolaylaşma sağlayarak, intersitisyel sıvı artışı ile paralel oluşan hipoksiyi hafifletmektir. Bu nedenle özel bir hedef olmaksızın, maküla santralini yine de olabildiğince koruyarak yapılan ve esas olarak, RPE'yi hedefleyen bir uygulamadır.²⁰⁻²⁵ Maküla santralinde, ödem mevcut ise, erken tedavi uygulaması planlanmalıdır. Klasik olarak enaz 100 mikron aralıklar ile yine en fazla 100 mikronluk ve olabildiğince hafif yoğunlukta atışlar yapılması uygundur. Bu uygulamada, lazer spotlarının görülmemesi bile tercih edilebilir. Zira, bu spotların daha sonra retina pigment epitelinde hafif yanıklar halinde görülebilmesi mümkün olmaktadır. Bu tedavide temel amaç zaten, retina pigment epitelinin pompa fonksiyonunu artırma ve duyu retinasının oksijenlenme miktarını artırma umuduna yöneliktir.

Bu konuda iki önemli noktaya değinmek gerekir, birincisi, OKT'de vitreomaküler traksiyon görünümü olan ve bunun yanı sıra, diffüz ödemi olan olgularda nasıl davranılması gerektiği hususudur. Bu olgularda, klinik olarak anlamlı maküla ödemi tarzında bir görünüm var ise, öncelikle lazer tedavisi planlanabilir, düşünülebilir. Zira, bu uygulama sonrasında, spontan vitreus dekolmanı oluşmakta ve makülada çekinti faktörü hafifleyerek, maküla ödemindeki gerileme çok dramatik olarak ortaya çıkabilmektedir. Eğer bu uygulamaya rağmen, ödemin devam ettiği görülür ve görme tehdidi devam ederse, elbette cerrahi yaklaşımlar planlanmalıdır. İkinci önemli husus ise, iskemik komponenti olan olgulardaki yaklaşımdır. Bu olgularda iskemik sınırlarda, ödem varlığı izlenebilir. İster fokal ister grid tarzı bir yaklaşım yapılsın, bu olgularda, yapılacak lazer tedavisi, iskemik zonun genişlemesine ve hastanın santral skotomunun artmasına yol açabilir.

Bu nedenle bu hastalarda, tedaviden mümkün olduğunca kaçınmak gerekir. Mutlaka yapılacak ise, avasküler alanın sınırlarından uzaktaki endike alanlarla sınırlı kalınması uygundur ve olayın hasta tarafından iyi anlaşılmasına önem vermek gerekir.^{11,20-25}

1.B.b. Maküla Ödeminde PASCAL (Patterned Scanning Lazer) Kullanımı

Bu lazer kaynağı, esas olarak ışınal özellikler itibarıyla 532 diod lazerden farklı değildir. Ancak "yarı otomatik, pattern scan lazer" olarak tanımlanan bu sistemde, iki önemli özellik vardır. Birincisi, 56'ya kadar artırılabilen spot sayısı aynı anda ve değişik dizilim formları halinde kullanılabilir. İkinci özellik ise, sürenin konvansiyonel diod lazerlere göre daha kısa tutulabilmesidir. Bu süre 4 milisaniyeye kadar düşürülebilmektedir. Bu lazer ile hazırlanmış diffüz maküla ödemine yönelik patternler de vardır ve sınırlı sayıda da olsa bu alanda klinik deneyimler mevcuttur. Esasen bu uygulama, süresinin kısa olması, hastaların daha ağrısız ve yakınmasız olarak ve çok daha kısa süre içinde lazer tedavisi almalarını sağlamaktadır. Retina pigment epitelinde daha az ve sınırlı bir yanık yapması, özellikle maküla alanı için önemli avantajlardan birisi olarak kabul edilmektedir.^{26,27} Burada çok önemle dikkat edilmesi gereken bir başka konu, özellikle kronik ve dirençli diyabetik maküla ödemlerinde, periferik retina alanlarında iskemik bölgelerin bulunabileceğinden şüphelenmek gerekir. Bu anlamda, periferik retinanın görülebilir hale gelmesi ve hatta anjiyografik olarak vasküler kayıpların ve iskemik sahaların gösterilmesi her geçen gün önem kazanmaktadır. Bu amaçla, olabildiğince geniş açılı anjiyogramların elde edilmesi, maküla ödemindeki düşünceleri de kısmen değiştirebilir. Bu konuda yeni cihaz ve teknolojilere dayanan (Optos 200 tx) ve 200 dereceye kadar görüntü temin eden gelişmeler, özellikle dirençli maküla ödemi konusunda periferik iskemik etiopatolojizmedeki konumunu daha ön plana çıkaracaktır.²⁸

1.B.c. Maküla Ödeminde SSML (Selective Sub-threshold diode Micropulse Lazer) Kullanımı

Mikropuls mod lazer enerjisi, 200-300 milisaniyelik paketlerin içinde 100-300 mikrosaniyelik etkinlik süreleri ve 1700-1900 mikrosaniyelik dinlenme süreleri üzere programlanmış tekrarlayıcı lazer şutlarından oluşur. Bunun nedeni, görülebilir lazer lezyonuna yol açan lazer gücünün yaklaşık olarak %10-25'lik bir bölümü ile sadece retina pigment epiteline yönelik bir uygulama yapmak ve nörosensoryel retinayı lazer etkisinden korumaktır.^{29,30} Mikropulse lazer uygulamasında, lazerin olağan zirve enerjisinin daha az zararlı olacak şekilde düşürülmesi mümkün olmaktadır. Bu durum; çevre dokulardaki toplam termal etkiyi sınırlamakta, kanama ya da aşırı yanık gibi sakıncalı riskleri azaltmaktadır.³¹

Bu tür uygulamalarda, lazerin yarattığı lezyonlar oftalmoskopik olarak görünmemektedir. Uygulamada termal etki hemen hemen sadece RPE düzeyinde kısıtlı olarak sınırlandırıldığı için, hem duyu retinasının termal etkiden korunması hem de koryokapillarisite bir anlamda termal etkinin azaltılması ile koryokapiller skar ve yıkanıklık riski de azalmaktadır. Geleneksel termal lazerin yarattığı bazı olumsuz görsel sonuçlar burada çok sınırlanmaktadır. Duyu retinasındaki termal etkinin çok düşürülmesi örneğin, görme azalması, görme alanında bozulma, renkli görme azalması, gece görüş bozuklukları ve kontrast duyarlılık azalması gibi fonksiyonel görsel sorunların çok daha az ve farkedilmez boyutta olmasını sağlar. Bunun yanı sıra da koroid neovaskülarizasyonu, kanama, fibrozis ve hatta periferik retinada seröz dekolman gibi lazere bağlı olarak gösterilmiş komplikasyonların, burada çok daha az beklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır.³²⁻⁴¹ Bu nedenle, diyabetik diffüz maküler ödemde grid tedavi uygulaması bakımından, mikropulse lazer tedavisinin, hem etkinlik, hem de güvenlik açısından, konvansiyonel lazer tedavisi kadar etkili olduğu ve yanetki ya da komplikasyonlar açısından da daha güvenilir olduğu yönündeki görüşler zaman içinde yaygınlaşmaktadır.^{42,43}

2. A. Jukstaskleral ve İntravitreal Steroid Enjeksiyonları

Diyabetik maküla ödemi, etiopatojenez olarak aslında vasküler bir sorun olarak görülebilir ama olay aslında çok daha kompleks bir özellik taşır. Esasta kan retina bariyerinin bozulması ile seyreden bir süreç olmakla birlikte, ortamda yoğun miktarda enflamasyon mediatörü bulunması, iltihabi unsurlarında, bir çok kısır döngü üzerinden olayın devamına ve artmasına yolaçtığını düşündürmektedir. Açıkçası, esasta ortaya çıkan iskeminin başlattığı bir enflamasyonla, zincirleme bir şekilde ortaya çıkan ve daha sonra kısır döngü halinde devam eden bir çok süreçten söz edilmektedir. Bu nedenle çok eski dönemlerden bu yana, steroidlerin, böylesi bir ödemde olumlu katkıları olduğu belirtilmektedir. Gerçekten de vasküler disfonksiyon ve sıvı birikiminden önce bu mediatörlerin ortaya çıktığı düşüncesi giderek önem kazanmaktadır. Bunlar arasında IL-6 (Interleukin-6) gibi damar permeabilitesini indirekt etkileyen proinflamatuvar sitokinlerin de etkisi olduğu hususuna yukarıda değinmiştik. Hücrel hipoksi ile inflamatuvar mediatörler üretimi arasında kısır döngü oluşmakta, bu kısır döngüden damar endoteli etkilenerek sıvı sızıntısı giderek artmaktadır. Burada salınan yüksek VEGF'lerin etkisi ile kapiller endotelinin tight junction'larındaki gevşeme de önemli bir pay sahibi olabilmektedir.¹² Steroidlerin, antiaptotik, antiödem ve antianjiogenik etkinliklerinin, diyabetik maküler ödemin gerilemesinde katkısı olduğu söylenebilir.

Ancak bugün hala steroidler ile ilgili olarak, diyabetik maküla ödemindeki etki mekanizması, doz ve formülasyon, uygulama şekli ve yanetkilerin değerlendirilmesi gibi pek çok konuda tartışmalar devam etmektedir.⁴⁴

Peribulber olarak triamsinolon asetonid verilmesi, transskleral yol ile makülayı etkilemektedir ve bir çok göz içi enflamasyonunda kullanılan bu yolun, diyabetik maküla ödeminde de kullanılabileceği bildirilmiştir. Sklera üzerine doğrudan enjeksiyon veya subtenon uygulamalar ya da transskleral implantlar denenmiştir. Bunların çoğunda da olumlu etkiler elde edildiği kaydedilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁸

Ancak dirençli maküla ödemlerinde, triamsinolonun intravitreal olarak uygulanmasının, jukstaskleral enfüzyon uygulamasına göre çok daha etkili olduğu anlaşılmış olduğundan, bu tür uygulama giderek seyrelmiştir. Bununla birlikte, triamsinolon molekülünün modifiye edilmesi ile jukstaskleral enfüzyonla yaklaşık 6 aylık steroid dozu elde edilebileceğine ilişkin bildirimlerde vardır.⁴⁹ Steroidlerin, VEGF ekspresyonuna yolaçan süreçleri baskıladığı, alfa tümör nekroz faktörü gibi bazı proenflamatuvar maddeleri ya da pigment epitel growth faktörü etkilediği bilinmektedir. Fosfolipaz A2 yolunu etkilemesi veya lökosit kemotaksisini ya da matrix metalloproteinazların baskılanmasını sağlaması gibi etkileri, inflamatuvar süreçleri hafifletmektedir.^{50,51} İntravitreal triamsinolon asetonid (TA) enjeksiyonları, diyabetik maküla ödeminde uygulanmış ve yapılan çok sayıdaki randomize klinik çalışma ile, morfolojik ve fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir.⁵²⁻⁵⁴

Bu konuda yapılmış en ilginç çalışmalardan birisi, DRCR-net tarafından düzenlenmiş olan, prospektif randomize klinik çalışmadır ve burada, 1 ve 4 mgr'lık katkısız intravitreal TA enjeksiyonlarının, hem etkinliği hem de güvenliği değerlendirilmiş ve fokal veya grid lazer uygulaması ile de mukayese edilmiştir.⁵⁵ Burada Protokol B uyarınca, ETDRS protokolünün modifiye edilerek uygulanması sonrasında, fokal /grid lazer uygulaması ile 1 ve 4 mgr intravitreal TA karşılaştırılmasında, 36 aylık sonuçlara bakılarak, fotokoagülasyon, uzun vadede daha etkili ve daha az yanetkili bulunmuştu.⁵⁶

Katkısız TA preparatları Amerikada bir dönem piyasaya verilmişti (TRIESENCE; Alcon, Inc, Fort Worth, TX/TRIVARIS; Allergan). Ancak FDA onayı, Trience için 2007 yılında, Trivaris için de 2008 yılında semptomatik oftalmi, temporal arterit, topikal steroidlere cevap alınamayan üveitler ve vitrektomide görünümlü kolaylaştırmak sınırlaması ile verildiği için diyabetik maküler ödemde intravitreal olarak ruhsatsız kullanılmak zorunda olması ve yanetki profili nedeni bu endikasyonda kullanımı yaygınlaşmadı.

Bununla birlikte, diffüz diyabetik maküler ödemde, iç kan retina bariyerinde bozulma meydana gelmesi nedeni ile, grid lazer tedavisinin çok etkili olmadığını vurgulayan çalışmalar olmuştur.⁵⁷ Ancak, bu tip olguların bir bölümünde enazından kısa vadede intravitreal TA enjeksiyonları ile başarılı sonuçlar alınmıştır ve bu sonuçlar kontrol grubuna göre fonksiyonel olarak daha iyi görünmektedir.⁵⁸ 4 mgr'lık TA enjeksiyonu sonrasında tedavi edici etkinin yaklaşık olarak 3 ay kadar sürdüğünden bahsedilebilir ve en uzun etki süresi olarak da 140 günden söz edilmiştir.⁵⁹⁻⁶¹ İntravitreal TA enjeksiyonlarında ciddi sayılabilecek bazı riskler vardır. Bunların başında, enfeksiyöz endoftalmi, psödoendoftalmi ve retinal yırtılma vardır. Jager ve ark.,⁶² serisinde, yaklaşık olarak endoftalmi sıklığı %1.4 olarak saptanmıştır.

DRCR Network çalışmasına göre, tüm hastalarda göz içi basıncının (GİB) yükselme oranı %10 sıklıkta iken, 1 mgr TA uygulananlarda bu oran %20, 4 mgr TA uygulananlarda ise %40 olarak ortaya çıkmıştır. Buna karşılık, tedavi sonrasında ilk iki yıl içinde katarakt ameliyatına giden olgu sayısı, lazer uygulanan grupta, %13 iken, 1 mgr TA grubunda %23 ve 4 mgr TA grubunda ise %51 olarak saptandı. Fakik grupta, 3 yıllık takipteki katarakt ameliyatına gidiş sıklığı %83'lere çıkmıştır. Bu nedenle, TA kullanımında, bu tür komplikasyonların önemine dikkat çekilmektedir.^{55,56}

DRCR.net Protokol 1 çalışmasında ise, dört bacaklı bir çalışma yapılmıştır. Boş enjeksiyon ve erken lazer, 0.5 ranibizumab ve erken lazer, 0.5 ranibizumab ve geç lazer ve son bacakta da, intravitreal TA ve erken lazer şeklinde düzenleme yapılmıştır.^{60,61} Bu çalışmanın 1. yıl sonuçlarına bakacak olursak, ranibizumab, ister erken ister geç olarak lazer ile kombine edildiğinde diğer iki bacağına göre daha iyi sonuçlar vermiştir.^{63,64}

Bu çalışmadaki psödo fakik grupta ise, intravitreal TA enjeksiyonu ile kombine edilmiş lazer, tek başına lazere göre daha etkili bulunmuştur. Elbette burada, steroidlerin olumlu bir etkisi izlenmektedir. Ancak aynı sonuçlar fakik hastalarda, lens bulanması nedeni ile adeta maskelenmektedir. Ayrıca TA ile kombine edilmiş olgularda göz içi basıncı yükselmeleri ve daha sıktır ve fakiklerin %60'lık bir kesiminde de katarakt gelişmektedir ki, bu TA kullanılmayan grupların 4 katına yakındır.

Sonuç olarak, triamsinolon asetonid, intravitreal olarak diyabetik maküla ödeminde etkili bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, etkisinin kalıcı olmaması en önemli sakıncasıdır ve lazerle birlikte etkisinin daha fazla ve uzun süreli olabileceğinin bilinmesi gibi bazı veriler ışığında bazı özel durumlarda halen gündemdedir.

Ancak daha çok, örneğin daha düşük dozda lazer ile daha uzun süreli ve etkili bir ödem mücadelesi yapmaya yönelik, lazer öncesi dönemde makülanın inceltmesi amacı ile kullanılabilir. İçindeki benzil alkol ve benzeri bazı katkı maddelerine bağlı retinal toksisite bildirilmiştir ve bu nedenle, preservatifsiz formları üretilmiş ve Birleşik Amerika da piyasada da FDA onaylı olarak bir dönem bulunmuşlardır.^{65,66} Ancak, katarakt ve glokom gibi ciddi yan etkilerinin oldukça sık olması, diyabetik olgularda TA kullanımında en büyük sınırlandırma nedeni olarak sayılabilir.^{67,68}

2. B. İntravitreal Yavaş Salınım Platformları ve Polimer İlaç Depoları

İntravitreal kullanılan steroidlerin etki süresinin kısa, reversibl ve aynı zamanda da önemli yan etkilerinin olması nedeni ile, etki sürelerinin daha uzun olduğu varsayılan bazı uygulama yolları araştırılmaya başlanmıştır.⁶⁹

Bu konuda, ilaç taşıyıcıları ya da platformları geliştirilmeye başlandı. Ancak esas olarak göz içine uygulanacak olan ilaçların kullanımında temel bazı ilkeler olmak zorundadır. Bunların ideal koşulları aşağıda toplu olarak gösterilmektedir. Ancak bu gün için bu özelliklerin tümünü üzerinde toplayan bir preparat ve uygulama şekli henüz yoktur.

- İskemiye bağlı enflamasyona etkili olmalı.
- Ödem çözücü özellik taşımalı.
- Doku hasarını azaltmalı.
- Yan etkileri olmamalı.
- Toksik olmamalı.
- Yarı ömrü uzun, etkisi kalıcı olmalı.
- Kullanımı kolay olmalı.
- Gerektiğinde vücuttan uzaklaşmalı.

İlaçların üzerinde yer aldığı ve yavaş yavaş serbestleştirildiği platformlar, uzun yıllardır, değişik amaçlar ile geliştirilmektedir. Bunları sayıları ve özellikleri her geçen gün artmaktadır. Bu teknoloji oftalmoloji alanına yönelik olarak ta giderek yaygınlaşmaktadır.

Bu platformlar ve kaplanmış ilaçlar;

- a. Retisert (B&L): Fluocinolone Acetonid
- b. I-vation (SurModics): Triamcinolon Acetonid
- c. Verisome (Icon Bioscience): Triamcinolon Acetonid
- d. Iluvien (Alimera Science): Fluocinolone Acetonid
- e. Novadur (Allergan): Dexamethasone (Ozurdex)

olarak ayrımlanabilir.

a. Retisert: Bu platform, B&L firması tarafından geliştirilmiş olan ve biyoyıkıma uğramayan polimer yapılı bir platformdur.

Bu platform üzerinde 0.59 mgr fluocinolone acetamid konumlanmıştır. 2005 yılında üveitlerde kullanılmak koşulu ile FDA onayı almıştır. İlk günlerden itibaren, günde 0.6 mikrogram ilaç salınımı başlar ve ortalama olarak 1. ay sonunda bu doz, 0.3-0.4 mikrograma düşerek, bir anlamda idame dozu olarak devam etmektedir. Yaklaşık olarak ilacın idame süresi 30 ay olarak saptanmıştır.⁷⁰ Retisert, üveitte kullanılmak üzere onay almıştır ve gerek etkinlik ve gerekse güvenlik olarak bu hasta grubunda kullanılmış, tolere edilebilir özellikler göstermiştir. Sistemik emilim açısından da sorun yaratacak düzeyler saptanmamıştır.

Diyabetik maküler ödemde, fluocinolone acetamid kullanımı ile ilgili olarak, çokmerkezli, randomize, kontrollü bir etkinlik ve güvenlik çalışması yapılmıştır. Üç yıllık çalışmanın esası, fluocinolone acetamid implantı sonuçları ile standart uygulama olarak kabul edilen lazer ile takibin kıyaslanmasına dayandırılmıştır. Üç yıllık sonuçlara bakıldığında, ödem bulgusu bulunmayan hasta sayısı, fluocinolone acetamid grubunda %58 iken, standart takip grubunda %30 olarak saptanmıştır ve üç sıra görme artışı elde edilen hasta sayısı, ilk grupta, %28 iken, ikinci grupta %15 olarak saptanmıştır. Fluocinolone acetamid kullanılan hastaların fakik olanlarında katarakt ameliyatı gerekliliği %95 olarak ortaya çıkmış olup, GİB'nda yükselme ise %35 sıklıkta tespit edilmiştir.⁷⁰ Bu uygulama diyabetik maküler ödem konusunda, görülen çok yüksek sıklıkta glokom ve katarakt gelişimi gibi sorunlar nedeni ile yaygınlaşmamıştır.

b. I-Vation: Bu platform, rijid-nonferrous metalik helikoid bir iskelete sahiptir ve biyoyıkıma uğramaz. Surmodics firması, bunun üzerine polibutil metakrilat ve polietilen vinil asetat polimerleri ile kaplayarak polimer bir matriks elde etmiştir ve bunların da patentini almıştır. Bu kaplamanın patent ismi ise Bravo'dur. Bu matriksin üzerine gereken her türlü hidrofobik molekül tutundurulabilmektedir. Tutunan moleküllerin 2 yıllık bir süre içinde yavaş salınımı mümkün olmaktadır. Bunun marketteki ilk kullanımını koroner stent şeklindeki platformlara kaplanan sirolimus olup, ikinci kaplama maddesi triamsinolon asetonittir. I-Vation-TA'nın (Merck) yavaş salınımlı ve hızlı salınımlı dozlaması olan iki türü vardır. İlk günde 1-3 mikrogram, ikincisi ise 3-5 mikrogram ilaç salınımı yapar. Yavaş salınımlı modelde, 24 aylık takiplerde, diyabetik maküla ödemi olan hastaların %64'ünde görme artışı oldu ve ortalama göz içi basıncı 13.9 'dan 16.6 'ya yükseldi. Hızlı salınımlı modelde ise, yine 24 aylık süre sonunda, %72 hastada görme artışı sağlandı ve GİB ortalama olarak 14.3 'ten 15.9'a çıktı.⁷¹ 25 G iğne ile sklera içine tutturularak adeta skleral bir implant şeklinde kullanımı gereken bu platform ile ilgili olarak 2008'den bu yana başka bir çalışma düzenlenmemiştir.

c. Verisome: Standart 30 G intravitreal enjeksiyon ile vitreus içine olağan bir intravitreal enjeksiyon uygulamasıdır. Bu uygulama ile vitreus içine biyoyıkıma uğrayabilen bir sfer konulmaktadır ve ilaç salınımı tamamlandığında, platform da erimektedir. Bu sferik platformda, küçük moleküller, steroidler, nonsteroid anti enflamatuar ilaçlar, antibiyotikler, monoklonal antikolarlar, proteinler ve hatta nükleik asit modelleri taşınabilmektedir. İlaç salınım süresi hacımla bağlantılı olarak 1 hafta ile 1 yıla kadar uzayabilmektedir. Deneysel olarak tavşanlarda günde 1.1 mikrogram/mlt.'lik düzenli salınım yapabildiği gösterilmiştir.⁷² Bu platform ile triamsinolon da kullanılmıştır. Faz-1 çalışmalarında güvenlik sorunu yaşanmamıştır. 25 mikrolitrelik sferde 6.9 mikrogram triamsinolon asetamid 6 aylık süre ile ve bunun iki katı doz (13.8 mikrogram) ise 12 aylık yavaş salınım modeli olarak kullanılarak faz-1 çalışma yapıldı. Tavşan gözlerinde çok iyi tolere edildiği gösterildi.⁷² Retinal ven tıkanıklıklarında 20/40 ile 20/200 arasındaki görmesi olan olgularda çalışıldı ve santral retina kalınlığı 250 mikron üzerindeki olgularda kullanıldı. 6 aylık ve 1 yıllık sonuçlarda, glokom oranı yüksek bulundu. Etkinliği yeterli görülmele birlikte henüz rutin kullanıma sokulmadı.

d. Iluvien: Bu platform, 3.5x0.37 mm. Boyutlarında biyoyıkıma uğramayan ve 25 G iğne ile vitreus içine enjekte edilen bir platformdur. 18-36 ay süreyle günde 0.2-0.5 mikrogram fluocinolone acetamid verecek şekilde dizayn edilmiştir. Bu platformun diyabetik maküler ödemdeki uygulaması FAME çalışması ile düzenlenmiştir. Bu çalışma, A ve B bölümü olarak iki identikal çalışmadır ve çift kör, çok merkezli ve faz-3 çalışma olarak düzenlenmiştir. 0.23 ve 0.45 mikrogr. fluocinolone acetamid (Iluvien) plasebo ile kıyaslanmıştır. 3 yıldan daha fazla DMÖ bulunan hastalarda 36. ay değerlendirmelerinde, Iluvien sonrası 15 harf ve daha fazla görme artışı, bu dozlarda sırası ile %28.4 ve %29 iken, kontrollerde bu oran %18.9 lerde kalmıştır. GİB açısından Iluvien uygulanan hastaların düşük doz alanlarının %16.3'lük kısmında, yüksek doz alanlarının ise %21.6'lük kısmında tansiyon 30 mmHg üzerine çıktı. Kontrol grubunda bu oran %2.7 idi. Iluvien grubundaki tansiyonu yükselenlerin yaklaşık %5.3'lük bir kısmı cerrahiye gitti. Bu tedaviyi alan hastaların %86 lik bir kısmı fakik idi ve bunlar arasında katarakt sıklığı 24. ayda, düşük doz grubunda %80, yüksek doz grubunda ise %87, kontrol grubunda ise %43.6 olarak saptandı.⁷³

e. Novadur (Ozurdex): Diyabetik maküler ödem gelişiminde perfüzyon değişikliklerine bağlı kronik doku iskemisi ve bununla birlikte ortaya çıkan inflammatuar mediatörlerin yarattığı inflammatuar değişiklikler, başta damar genişlemesi ve sıvı kaçağı belirtileri ile kendini göstermektedir.

Hücreler arası ödem, hücrelerde de kolaylıkla hipoksik değişiklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu hipoksi de yeniden inflamasyon artışına yolaçan mediatörlerin üretilmesi ile belirgin bir kısır döngü meydana gelmektedir. Hipergisemi, aynı zamanda oksidatif stresi yükselterek serbest radikallerin artmasına yolaçar ve ortamda protein kinaz C aktivasyonu, glukasyon son ürünlerinin yoğunlaşması gibi zincirleme süreçler gelişir.⁷⁴ Bu süreçte, hipoksi, iskemik, inflamasyon, vitreomaküler yüzey değişiklikleri, birbirlerini tetikleyerek klinik bulguları artırır. İnflamasyon, VEGF üretimi, endotelial disfonksiyon, lökosit adezyonunda artış, protein kinaz C salgılanması gibi karmaşık değişimler hep birlikte ortaya çıkmaktadır. Bugün bu bilgilerin sınıflandırılması ile, diyabetik retinopatinin aslında düşük seviyeli bir inflamasyon olduğu düşünülmektedir.⁷⁵

Deneysel diyabetik modellerde, diyabetik retinopati bulguları, oksidatif stress, proinflamatuvar sitokinler, lökosit adezyon moleküllerininin örneğin CD-18'in ya da intrasellüler adezyon molekülleri olan ICAM-1 gibi moleküllerin etkileri ile kan-retina bariyerinin kırılması ve damarsal tıkanıklık ve doku iskemisi gibi süreçlerin ortaya çıkması, bir bakıma, düşük seviyeli inflamasyon düşüncesini desteklemektedir. Buna paralel olarak, koroideada nötrofillerin artması, koryokapillariste polimorfonükleer hücre toplanmaları, endotel hücre kaybı, lökosit birikimi, kapiller tıkanmalar, CD-4 ve CD-6T artması, bunun yanı sıra, vitreusta makrofaj artışı ve proinflamatuvar sitokinlerin vitreus boşluğunda yükselmesi, TNF alfa artışı gibi bir çok olay da, diyabetik maküler ödemin sadece retina ile sınırlı bir olay olmayıp, bu inflamatuvar süreçten koroidea ve vitreusun da etkilendiğini düşündürmektedir.⁷⁶

Gerçekten de inflamatuvar etkinliklerin azaltılması yolu ile, maküler ödemin gelişimi ya da artması engellenebilir. Bu konuda eskiden beri bilinen en etkili antienflamatuvarlar steroidlerdir ve bu amaçla uzun zamandır üzerinde durulan steroidlerden birisi deksametazondur. Deksametazon, güçlü bir kortikosteroidtir, inflamasyonda rol alan bir çok mediatörü baskılamaktadır ve damar endotel hücreleri arasındaki bağlantı noktalarını güçlendirmektedir.^{77,78}

Esasında steroidler, kana geçtiklerinde, serum albuminine bağlanırlar ve hedef bölgeye bu şekilde ulaşırlar. Orada, hücre membranından basit diffüzyon ile geçerek, sitoplazmadaki özel reseptörlere bağlanmak sureti ile nukleusa kadar taşınırlar. Birçok steroid, karaciğer hücresi tarafından lipid ve suda çözünen metabolitlere değiştirilir ve sonuçta, suda çözümlü olarak idrardan atılırlar. Bu nedenle suda çözümlülük özelliği, emilim, dağılım ve atılım açısından bir steroidte bulunması gereken en önemli özelliklerden birisidir.

Suda çözünmeyen maddeler için alkol ya da özel çözücüler kullanılmak zorunda kalınmaktadır ve bunların bir çoğuda oküler toksisite göstermektedir. Bu nedenle deksametazonun suda eriyebilir olması gibi önemli bir üstünlüğü bulunmaktadır. Kaldı ki, triamcinolon ve fluocinolona göre oftalmik toksisitesi daha azdır.

Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından ise, deksametazon, triamcinolon acetone göre yaklaşık 5 kez daha güçlüdür ve bu konuda fluocinolone acetone ile eşdeğerde olduğu söylenebilir. Deksametazonun intravitreal olarak uygulanması ile, çok düşük bir dozla, çok yüksek bir göz içi konsantrasyon elde edilmektedir. Bunun yanı sıra, steroidlerin farklı özellikleri vardır. Örneğin antienflamatuvar güç ölçüsü, steroid reseptör kompleksinin nukleusa ulaşımı, hareket özellikleri ve nukleus elemanlarına bağlanması ile gen dizilerinin farklı davranışlarına bağlı farklı biyolojik yanıtlar yaratmaları söz konusu olmaktadır.

Bu nedenle esas olarak kortikosteroidler, DNA düzeyinde etkili olarak, bazı proteinlerin sentezlenmesini uyarırken bazı proteinlerin de üretimini engellemektedirler. Triamcinolon, fluocinolone ve deksametazone gibi farklı steroidlerin de, bu yollarla farklı gen dizileri üzerinde etkili olmaları nedeni ile biyolojik etkinliklerinde de farklılıklar görülmektedir.

Deksametazonun, vitreus içindeki yarı ömrü aslında 5.5 saat dolayındadır ve bu süre, bir çok konuda yeterli bir etkinlik süresi değildir. Vitreus içinde birden bire çok yüksek etkinliğe ulaşan ama kısa zamanda etkinliğini yitiren deksametazon için, etki süresini uzatacak yollar aranmaya başlanmıştır.⁷⁷⁻⁸⁴

Novadur isimli platform aslında Oculex firması tarafından, 1990 lı yıllarda geliştirilmiş ve genel olarak da "reservoir drug delivery technology" (RDT) olarak tanımlanan çalışmaların bir ürünüdür ve daha sonra da bu teknoloji, "biodegradable drug delivery technology" (BDD) olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Burada amaç, üzerine ilaç konumlandırılan bazı salınım platformları geliştirmek ve böylece, yavaş salınım teknolojisi yardımıyla 6 aydan 3 yıla kadar süre ile göz içinde, etkili düzeyde, sürekli ve güvenli dozda bir ilaç etkisi elde etmeyi.

Gerçekte 1990 yılların ortalarında, yapısal olarak (D-L-Lactide-co-glycolide) polimer bir matriks geliştirildi ve 0.5 mm çapında ve 6 mm boyda bir mikrorod haline getirildi. Bu yapısı ile Novadur platformu, vitreus içine verildiğinde zaman içinde önce laktik asit ve glycolic aside, daha sonra da su ve karbondioksit dönüşerek, tümüyle yokolacak bir kimyasal yapıya sahiptir. Bu nedenle biyoyıkıma uğrayan bir platform olarak sunulmuştur ve yine bu platform üzerine, deksametazon konumlandırılarak "posurdex" geliştirilmiştir.

Ancak FDA, presedex isimli sedatif ile karışabileceği kaygısı ile isim değişikliği önermiş ve böylece, Novadur platformu üzerinde konumlanmış uzun etkili (6 ay) deksametazon, Ozurdex olarak üveit ve ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemlerine mahsus olmak üzere FDA onayı almıştır. Ozurdex, intravitreal olarak, tek kullanımlık önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 G uçlu intravitreal enjektör sistemi ile piyasaya verilmiştir ve toplam olarak 0.7 mgr deksametazon taşır ve etki süresi 6 aydır. İlk bir iki ay içinde hızlı salınım olur ve daha sonra daha yavaş salınım ile 6 aylık ilaç etkisi elde edilmeye çalışılmıştır. Bu sürenin sonunda, deksametazon bitir ve platform yani Novadur su ve karbondioksit dönüştürerek kaybolur.^{80,81}

Bu uygulama ile, 6 ay boyunca, göz içinde sanki pulse deksametazon dozu yaratılmış olur. İntravitreal biyoyararlanım son derece yüksektir ve sistemik yayılım ve etkinliği son derece düşüktür. Oftalmolojide steroid kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar bilindiği gibi göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt oluşumudur.

Deksametazon, triamcinolone ve fluocinolone'a göre, trabeküler ağa daha az affinite göstermektedir ve suda erime özelliği nedeni ile de, GİB'nin yükselmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir. Burada, ilacın düşük dozda ve sürekli salınım şeklinde sadece arka segmentte oldukça sınırlı kalmasının payından da söz edilir.⁸³⁻⁸⁶

Bu konuda intravitreal uzun süreli salınım özellikli deksametazonun diyabetik maküla ödemi üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere değişik çalışmalar yapılmıştır. Faz 2 çalışma olarak düzenlenen bir çalışmada, 700 ve 350 mikrogramlık dozlarda, diyabetik ödem de dahil olmak üzere değişik nedenlere dayalı maküla ödemlerindeki etkisi değerlendirilmiştir.⁸⁷

Bu çalışmanın 90 günlük sonuçlarına bakarak, deksametazon kullanılmış olgularda, kontrol grubuna göre 2-3 satır artışı saptanmıştır ve bu çalışmanın bir subgrubu olarak ele alınan diyabetik maküler ödemde de bu sonuçlar aynı şekilde doğrulanmıştır. Görme artışı aynı zamanda retinada incelleme ile de birlikte paralellik göstermektedir.^{77,87}

Bir başka faz-3 çalışma halen devam etmektedir. MEAD çalışmasına göre, 700 ve 350 mikrogramlık uygulamalar yapılmaktadır ve kontrol grubu ile mukayese edilmektedir. Hasta kayıtları tamamlanmış olup, ilk sonuçlar 2012 sonuna doğru açıklanacaktır.⁸⁸

Bir başka çalışma olan PLACID çalışması⁸⁹ ise, faz 3 çalışma olup, diyabetik maküla ödeminde intravitreal deksametazon implant ile kombine lazer tedavisinin sonuçları ile, yalancı enjeksiyonla kombine edilmiş lazer sonuçları arasındaki mukayeseyi hedefleyen etkinlik ve güvenlik çalışmasıdır.

Burada deksametazon grubunda, tekrar tedavi kriterlerine uyduğu takdirde 6. ayda ikinci ve, 9. ayda da üçüncü doz uygulaması yapılmaktadır. Bu çalışmada ilk 6 ay sonuçlarında deksametazon ile kombine lazer grubu, tek lazer grubuna göre 2 satır daha fazla görme artışı elde etmişken, bu fark 9. aydan sonra istatistik olarak anlamlı olmaktan çıkmaktadır.

Diyabetik diffüz maküla ödeminde, 12 aylık zaman sonunda, deksametazon implant ile kombine lazer alan hastalarda sonuçlar, ikinci gruba göre görsel olarak daha iyi olarak ortaya çıkmış, daha da önemlisi, maküladaki sızıntı ve maküla kalınlığındaki azalmalar da diğer gruba göre çok belirgin bir şekilde farklılık göstermiştir. Elbette kimi hastalarda, retinal kalınlık değişimindeki çok farklı dalgalanmalar, bu konuda daha detaylı analizler yapılmasını gerektirmektedir ve olayın elbette sistemik kontrol açısından hastalar arasındaki kişisel farklılıklardan olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Güvenlik açısından ise, sonuç oldukça yüz güldürücüdür. Zira, 12. ay itibarıyla göz içi basıncı değişimleri açısından ancak hastaların %1'lik bir kesiminde 10 mm. Hg. ve daha yukarlara ulaşan tansiyon değişimleri izlenmiştir ve bunlar arasında glokom ameliyatına alınan olmamıştır.⁸⁹

Bir başka diyabetik maküler ödem çalışması da deksametazonun vitrektomize gözlerde maküler ödem üzerindeki etkisini araştıran çalışmadır. CHAMPLAIN çalışması,^{90,91} faz 3b çalışmasıdır ve aslında çok sorunlu gözlerdeki dirençli maküler ödemler üzerinde yapılmaktadır. Bu gözlerin bir kısmında önceden değişik cerrahi uygulamalar yapıldığı gibi, bir kısmında da bunun yanısıra TA ve diğer ilaçların uygulandığı çok sorunlu gözler çalışmaya alınmıştır.

İlk enjeksiyonu izleyen 8. ve 13. haftalarda olguların önemli bir kısmında (yaklaşık %30), hem retina kalınlıklarında belirgin azalma olmuş hem de 2 satır kadar ortalama görme artışı elde edilmiş ; buna paralel olarak, santral maküler kalınlık azalmaları saptanmıştır. Güvenlik açısından bu olgularda sorun yaşanmamıştır ve özellikle glokom bakımından lazer ya da cerrahiye alınması gereken hasta olmamıştır.^{90,91}

Ozurdex, 2009 temmuz ayından itibaren, santral ven ve ven dal tıkanıklıklarına bağlı olarak gelişmiş olan maküler ödemin tedavisinde kullanım onayı (FDA) almıştır.

Türkiyede de muhtemelen Mayıs 2012'de ven tıkanıklıkları ve üveitler için ruhsatlandırılacaktır. FDA onayı verilirken iki tane randomize, çift kör, çok merkezli çalışma esas alınmıştır.^{92,93} Bu çalışmalardan birisi, GENEVA çalışma grubunun 24 ülke ve 167 merkezde yaptığı çok merkezli, prospektif, kontrollü geniş iki hasta grubu üzerindeki çalışmasıdır.

Bu hasta grupları, santral ven tıkanıklığı ve ven dal tıkanıklığı gösteren olgulardır. Ancak burada, diabetik maküla ödeminde de yol gösterici olması bakımından bu çalışmadan kısaca sözedilecektir.

Çalışma, başlangıçta seçilmiş 1267 hastanın tek gözü ile başlatılmış, bunlardan 180 günlük takibi 1196'sı tamamlamıştır. Çalışmada üç grup oluşturulmuştur ve 0.7 mgr intravitreal deksametazon uygulaması, 414 göze, 0.35 mgr uygulama 414 göze ve kontrol uygulaması da 426 göze yapılmıştır. 180 günlük takibi, sırası 403, 395 ve 398 kişilik gruplar tamamlayabilmiştir.⁹³

Bu çalışmada olguların %66'sına tekabül eden 830 kişilik kısmı ven dal tıkanması iken, %34'lük kısmı yani 437'si santral ven tıkanıklığıdır. Olguların çok küçük bir kısmı yeni hastadır yani %17'lik bir bölümünde (211 olgu) maküla ödemi, 90 günden daha kısa bir süredir mevcuttur. Başlangıçta ortalama görme keskinliği tüm grup için 20/80 (54 harf) iken, santral retinal kalınlık 550 mikron olarak saptanmıştır. Hastaların %10'unda daha önce yapılmış fotokoagülasyon vardır.

Çalışmada 180. gün itibarıyla, 15 harf ve daha iyi görme artışı sağlanan gözler, 0.7 mgr uygulananlarda %41 iken, 0.35 mgr uygulananlarda %40 ve kontrol grubunda da %23 olarak tespit edildi. Bu nedenle aslında 0.7 ile 0.35 mgr lık doz farklarının klinik ve istatistik olarak anlamlı olmadığı söylenebilir.

GENEVA çalışmasında, sadece dal tıkanıklıkları ele alındığında, 0.7 mgr Ozurdex kullanılanlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, en iyi görme keskinliği bakımından başlangıça göre 15 harf ve daha iyi bir iyileşme oranı, 90. günde, Ozurdex grubunda %30 iken, kontrol grubunda %13'te kalmıştır.

180. günde ise, bu oranlar sırası ile %23 ile %20 olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun anlamı, aslında dal tıkanıklıklarına bağlı maküla ödeminde, 90. güne doğru, maküla ödemi Ozurdex verilenlerde hızla azalmakta ve belirgin bir görme farkı doğmakta ama, bu fark, 180. günde iki gruptaki hastaların oranları arasında yaklaşma nedeni ile çok azalmaktadır.

Santral ven tıkanıklıklarında ise, 15 harf ve daha fazla kazanım oranları açısından daha belirgin bir fark vardır. Buna göre, örneğin 60. gün en iyi görme değerlendirilmelerine bakılacak olursa, oranlar, %29 ve %9'dur. Aynı oranlar, 90 ve 180. günlerde ise, sırası ile %18, %10 ve %18, %12'dir.

Buna göre de 15 harf ve daha fazla görme kazanımı kriterine bakılacak olursa, santral ven tıkanıklığında ilk 60 gün içinde Ozurdex grubunda hızlı bir görme artışı olmakta, ama buna karşılık aradaki fark, 180. güne doğru yavaş yavaş azalmaktadır. Ancak bu fark kapanması, dal tıkanıklıklarındaki kadar belirgin değildir.

Yani, santral ven tıkanıklıklarında, dal tıkanıklıklarına göre 180. günde elde edilen 15 harf ve daha fazla görme artış oranı, Ozurdex grubunda daha yüksek bulunmuştur. Elbette burada bazal görme keskinliğinin daha düşük bir noktadan başlıyor olmasının payını unutmamak gerekir.

Aynı şekilde dal tıkanıklıklarında, santral retinal kalınlık azalmaları bakımından 90. gün ortalamaları, Ozurdex grubunda 184 mikron azalma iken kontrol grubunda 83 mikrondur. Bu değerler, 180. günde 125/118 olarak birbirine çok yaklaşmaktadır. Santral ven tıkanıklıklarında ise, 90. gündeki santral retinal kalınlık azalmaları, 259/89 iken, 180. günde 118/125 olarak ortaya çıkmakta yani, 180. kontrol grubu ile Ozurdex grubu birbirine yaklaşmaktadır. 180. günden sonra, Ozurdex grubu ile birlikte kontrol grubuna da tedavi 0.7 mgr olarak uygulanarak, birlikte tedaviye devam edilmiştir.

Çalışmanın 360 güne uzatılmış bu tekrarlama tedavilerinde, görmedeki 15 harf ve daha fazla görme artışı kriterine göre, kontrol grubu ile tedavi grubu arasında 180. gün kazanım değerleri ile yapılan kıyaslamalar ile çok büyük farklar ortaya çıkmamaktadır. Santral kalınlık açısından da bu fark çok büyük olarak ortaya çıkmamıştır. Ancak 15 harf kayıp kriteri göz önünde tutulacak olursa uzun takiplerde, tedavi almış hastalarda kayıp oranı her zaman çok anlamlı olarak daha az olarak görünmüştür. Aradan geçen sürede de görme keskinliğinin her zaman daha yüksek seyrettiği tedavi grubunun bu avantajı da yaşam kalitesi açısından önemsenmelidir.

Sonuç olarak, ven tıkanıklıklarına bağlı olan maküla ödeminde 0.7 mgr intravitreal Ozurdex kullanımı, özellikle erken evrede, özellikle ilk 3 ay içinde başlanacak olursa, uzun vadede görme kayıp oranı azaltılabilmekte ve görme artışı da her zaman, tedavisiz kalmış hastalara kıyasla daha iyi düzeyde olmaktadır. Bu konuda en hızlı görme iyileşmesi ve retina incelenmesi de ilk 60-90 gün dolaylarında izlenmektedir.⁹³

Olguların %25'inde GİB yükselmesi izlenmiş, bunun 60. günde zirve yaptığı, 180. günden itibaren de tekrar göz içi basıncının ilk noktasına döndüğü izlenmiştir ve bu durum triamcinolona göre daha olumlu bir sonuçtur. Bu olguların %0.7'lik bir kısmında ise yani 3 hastada, lazer ya da cerrahi gerekmiştir. Konjunktival hemoraji %20 olguda saptanmış ve en sık komplikasyon olarak kaydedilmiştir. Burada intravitreal enjeksiyonlara bağlı olarak gelişme olasılığı olan, vitreus kanaması, retina dekolmanı ve endoftalmi gibi komplikasyonlar bu uygulama için de geçerlidir, ancak burada, enjeksiyonun en erken 6 aylık aralar ile tekrar edilmesi, uygulamaya bağlı komplikasyonlar açısından önemli bir avantaj olarak kabul edilmektedir.

Ozurdex, göz içi enflamasyonlarında yani üveit olgularında ve buna bağlı maküla ödemlerinde de kullanılmaktadır.^{94,95} Burada yine yol gösterici olması ve kıyaslama adına bu çalışmadan da kısaca sözedilecektir.

Ozurdex ile yapılan nonenfeksiyöz göz içi enflamasyon çalışması HURON çalışmasıdır (chronic uveitis evaluation of the intravitreal dexamethasone implant). Bu çalışma, nonenfeksiyöz, intermediate ve posterior üveitlerde yapılmış, randomize prospektif, çok merkezli, maskeli faz 3 çalışma olup, 8 hafta sonrasında yine maskeli 18 haftalık uzatma takibi planlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara bakarak 3. haftadan itibaren, takip sonu olan 26. haftaya kadar çok anlamlı bir etkinlik görülmüş ve kontrol grubu ile açık ara bir vitreus açılması saptanmıştır. Aynı şekilde, 15 harf daha yüksek görme artışı kriterine göre de bakıldığında, görme artışı sağlanan hastalar açısından, tedavi alan grup, yine açık ara farklılık göstermiş, aynı bulgu çok anlamlı olarak santral retinal kalınlık azalması konusunda da izlenmiştir. Özellikle tedavi grubunda santral retinal kalınlık azalmasının, ilk 8 hafta içinde çok dramatik olduğu saptanmıştır.

Göz içi basıncı 25 ve daha yukarı düzeye çıkan hasta sıklığı, 0.7 mgr grubunda, %7.1, 0.35 mgr grubunda %8.7 ve kontrol grubunda da %4.2 olarak saptanmıştır. Fakiklerdeki katarakt sıklığı da bu gruplara göre sırası ile %15, %12 ve %7 olarak saptanmıştır. Bu anlamda, Ozurdex'in, her yönü ile hem etkinlik ve hem de güvenlik açısından ve ayrıca maküla ödemi bakımından en etkili olduğu alanın, nonenfeksiyöz arka ve intermediate üveit olduğu söylenebilir ve bu hastalarda güvenlik de oldukça yüksek olarak görülmektedir.⁹⁶⁻⁹⁸

Williams⁹⁹ ve ayrıca Meyer ve ark.,¹⁰⁰ üveitlerde görülen maküla ödemi ve katarakt cerrahisi sonrasında Irvine-Gass sendromunda, Ozurdex kullanımının oldukça etkili olduğunu kaydetmişlerdir.

Yine 2010 yılının eylül ayında da Ozurdex, gözün arka segmentini etkileyen, non enfeksiyöz üveitlerde kullanım onayı almıştır (FDA). 2012 Mayıs ayında da yine aynı endikasyonlar ile Türkiye'de de ruhsatlanmış olması beklenmektedir.

3A. Ranibizumab

Ranibizumab, humanize anti-VEGF antikorlarının, antijen bağlayan fragmanından oluşur (Fab), ve VEGF-A'nın aktif proteolitik fragmanları ve biyolojik olarak aktif izoformlarını inhibe eder. Ranibizumab, öncelikli olarak, yaşa bağlı maküla dejeneransı için FDA tarafından 2006 'da onaylanmıştır. 2011 de ise diyabetik maküla ödemi ve ven tıkanıklıkları için FDA onayı almıştır. Şu anda ülkemizde bu üç endikasyon için ruhsat almış bulunmaktadır.

Yaşa bağlı maküla dejeneransında, MARINA ve ANCHOR çalışmaları ile, etkinliği hem kendi başına hem de diğer tedaviler ile kıyaslanarak daha etkili olduğu gösterilmiş bir Anti VEGF molekül olarak bu alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu alandaki etkinliği nedeni ile diyabetik maküla ödemi ve ven tıkanıklıkları başta olmak üzere, diğer pek çok olguda kullanılmaktadır.^{101,102}

Diyabete bağlı olarak gelişen klinik olarak anlamlı maküla ödeminde farklı iki doz ile Chun tarafından ve aslında az sayıda hasta kaydı yapılmış pilot nitelikli bir çalışmada, 3. ay kayıtlarında, 0.3 ve 0.5 mgr, intravitreal ranibizumab alan hastaların %40'ında, 15 harften daha fazla görme artışı, %50 inde 10 harften fazla ve %80'inde ise en az 1 harf düzelme görülmüştür. Bu dönemde merkezi maküla kalınlığı ise, dozlara göre sırası ile 45.3 ve 197.8 mikron kadar azalma göstermiştir. Bu seride lokal ve sistemik olarak herhangi bir güvenlik sorunu bulunmamıştır.¹⁰³ Bu alanda başka bir çok çalışma düzenlenmiştir.

READ-1 çalışmasında (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes: Phase-1), kronik diyabetik maküla ödemi bulunan hastalara 0.5 mgr ranibizumab, ilk doz sonrası, 1,2,4,6. aylarda uygulanmıştır ve 7. Ayda görme keskinliği ve makülanın OKT ile kalınlık ölçümleri alınarak değerlendirme yapılmıştır. Görme keskinliğindeki artışın mean ve median değerleri, 12.3 ve 11 harf olarak saptanmıştır. Santral maküla kalınlığındaki azalma olarak da %85 lik bir azalma olduğu (503 ten 257 mikrona) tespit edildi ve lokal ya da sistemik bir yan etki görülmedi.¹⁰⁴

READ-2 çalışması ise, prospektif, randomize çok merkezli bir çalışmadır ve diyabetik maküla ödeminde, ranibizumab ile fokal /grid lazeri, tek tek ve kombine olarak mukayese amacıyla düzenlenmiştir.¹⁰⁵ Burada 126 hasta, 0.5 mgr ranibizumab, fokal /grid lazer tedavisi ve bir de bunların kombinasyonu olmak üzere üç gruba randomize edilmişlerdir. Grup 1, 42 hastadır ve 0.5 mgr ranibizumab tedavi grubu olarak, ilk enjeksiyon sonrasında 1., 3., 5. aylarda tedavi aldılar.

Grup 2, yine 42 hastadan oluştu ve bu grup, başlangıçta fokal/grid lazer tedavisi aldı ve eğer 3. Ayda santral maküla kalınlığı 250 mikrondan fazla ise tek-raren lazer tedavisi yapıldı. Grup 3 yine 42 hastadan oluştu ve bu hastalar da hem en başta hem de 3. ayda, 0.5 mgr ranibizumab ve aynı zamanda da fokal/grid lazer tedavisi aldılar. Değerlendirme 6. Ayda yapıldı ve tek olarak ranibizumab kullanılan hastalardaki görme artışı, lazer kullanılanlara göre daha iyiydi. Ayrıca, santral kalınlık azalması gruplar arasında sırası ile %50, %33 ve %45 olarak tespit edildi. Dolayısı ile burada diyabetik maküla ödeminde 6. aylık değerlendirmede, tek başına ranibizumab daha etkili olarak bulunmuş oldu.

RESOLVE çalışmasında ise klinik olarak maküla ödemi gösteren 151 hastalık bir grupta, ranibizumabın, maküla ödemi üzerinde ve görme keskinliği üzerindeki etkileri incelendi.

Bu çalışma, randomize, çift kör, çok merkezli, faz 2 olarak düzenlendi ve ranibizumabın maküla santrali tutulmuş diyabetik maküla ödemindeki etkisini sadece takip edilen hastalar ile kıyaslama esasına dayandırıldı.

Santral maküla kalınlığı 300 mikrondan daha fazla olan olgularda, ilk üç ay boyunca uygulanan intravitreal 0.3 veya 0.5 mgr ranibizumab ve takip grubu olmak üzere 3 gruptan oluştu. 3. Aydan sonra da PRN (pro re nata: gereklilik halinde) düzenine bağlı olarak, 9. aya kadar devam sağlandı.

Burada araştırmacıya iki adet ek yetki verildi. Birincisi, eğer maküla ödemi çekilmedi ise, müteakip aylık tedavi dozunu, iki kata çıkabilmek ve gerektiğinde de lazer tedavisine başvurmak. RESOLVE çalışmasından elde edilen sonuçlara bakılacak olursa,

- 12 aylık sonuçlara bakıldığında, santral maküla kalınlığında sürekli olarak bir azalma meydana gelmekte idi. Buna karşılık, görme keskinliğinde, 0.3 ve 0.5 mgr lık hasta gruplarında sırası ile 11.8 ve 8.8 harf artışı olurken takip grubunda 1.4 harf kaybı yaşanmıştır. Diyabetik maküla ödemi intravitreal ranibizumab tedavisine iyi yanıt vermektedir.
- Ranibizumab ile tedavi edilen hastalarda sham grubuna göre görme keskinliği ve santral retina kalınlığında iyileşme görülmüştür.
- Ranibizumabın diyabetik maküla ödemi tedavisindeki güvenilirlik profili YBMD'dekine benzerdir.^{106,107}

DRCR.net, bu çalışmanın üzerine, ranibizumab, ranibizumab+lazer, tek lazer ve triamcinolone+lazer olarak dört gruba ayrılan 854 gözlük bir hasta serisi üzerinden bir çalışma oluşturdu.^{108,109}

Burada gruplar şu şekilde kuruldu:

- Aylık ara: Ranibizumab 0.5 mgr+erken lazer (bir hafta),
- 16 hafta aralıklı Tek lazer,
- Ranibizumab 0.5 mgr+Geç lazer (24. hafta sonra),
- 16 hafta aralıklı Triamcinolone+erken lazer (bir hafta).

Buna göre; 12 aylık sonuçlarda, ranibizumab+erken lazer grubunda 9+-11 harflik gelişme ranibizumab+geç lazer grubunda, 9+-12 harflik gelişme oldu. Buna karşılık sadece lazer yapılanlarda 3+-13, triamcinolone+ erken lazer grubunda ise ortalama artış, 4+-13 harf olarak ortaya çıktı.

Bu sonuçlara bakılarak, 12 aylık sonuçlardan, ranibizumab, ister erken, ister geç lazer ile kombinasyon yapılmış olsun, tek lazer ya da triamcinolone+lazer kombinasyonuna göre çok farklı olarak üstün bulunmuştur. İkinci yıl sonuçlarına bakılacak olursa, lazer grubunda, santral retinal kalınlık azalması devam ettiği halde, görmede, ilk yılda izlenen progressif artış durmakta ve 2. yıl sonundaki görme, 1. yıl sonundaki görmeden çok anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Triamcinolone+lazer grubunda da ilginç bir değişim izlenmiştir. İlk yıl içinde hem santral retinal kalınlık azalması, hem de görmede artma izlenmekte olan bu grupta, ikinci yıl içinde, hem santral retinal kalınlık gerisin geriye artış göstermiştir hem de görme de düşme ortaya çıkmıştır. Buna karşılık, ranibizumab kullanılan grupta, ilk yıl içerisinde santral retinal kalınlıkta azalma ve buna paralel olarak görme artışı olmuştur. İkinci yılda ise, santral kalınlık azalması muhafaza edildiği gibi buna paralel olarak kazanılmış olan görme keskinliği de muhafaza edilmiştir. İkinci yıl sonuçlarına bakılacak olursa yine ranibizumab+lazer uygulanmış hastaların, diğer gruplara göre yani tek lazer ve triamcinolone+lazer gruplarına göre üstünlükleri gösterilmiştir. GİB yükselmesi ve katarakt gelişim sıklığı ise, triamcinolone kullanılan olgularda, ranibizumab kullanılanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu çalışmalar yanısıra, diyabetik maküla ödemi ile ilintili molarak, RESTORE, RIDE ve RISE çalışmaları yapılmıştır.

RESTORE çalışması, randomize multisentrik, çift kör, lazer kontrollü, faz 3 çalışma olarak düzenlenmiştir ve 345 hasta üzerinden çalışılmıştır. Burada çalışma üç bacaklıdır ve ilk bacak, ranibizumab+sham lazer, ikinci bacak, ranibizumab+lazer, üçüncü bacak ise, lazer+sham enjeksiyon şeklindedir.

RESTORE çalışmasının 12. ay sonuçlarına bakılacak olursa, 15 harf ve daha çok kazanım gösteren hasta oranı, tek ranibizumab grubunda %22.6, ranibizumab+lazer grubunda %22.9, tek lazer grubunda ise %8.2 olarak belirlendi. 12. ayda görmesi 73 harfin (20/40 Snellen) üzerinde bir düzeye çıkan hasta oranı ise, gruplarda sırası ile %53,%44.9 ve %23.6 olarak saptandı. Ortalama santral retinal kalınlık azalması ise, sırası ile, 118.7, 128.3.ve 61.3 mikron olarak oluştu.^{110,111}

RESTORE çalışmasının sonuçları gerek görme keskinlikleri ve gerekse santral retinal kalınlık değişimleri açısından değerlendirildiğinde, esas olarak tek başına ranibizumab ile, ranibizumab+lazer grubunda önemli bir fark olmadığı, ama buna karşılık tek lazer uygulamasının, gerek görme keskinliğinde artış ve gerekse santral maküla kalınlığında azalma açısından, ilk iki gruba göre, anlamlı miktarda istatistiksel yetersizlik gösterdiği anlaşılmaktadır.^{110,111}

RISE çalışması, diyabetik maküler ödemli hastalarında, 0.3 ve 0.5 mgr ranibizumab uygulaması ile kontrol grubunun 24 aylık karşılaştırılması esasına dayanan, randomize, çift kör ve çok merkezli faz-3 çalışmadır. Bu çalışma 24. ay sonunda farklı bir düzenleme ile 36. ayda sonlandırılacaktır. Son yıl sham grubu kalkmaktadır. Bu son adım henüz sonuçlanmamıştır.¹¹²

24. ay sonuçlarına bakılacak olursa, 0.3 dozla yapılan aylık ranibizumab tedavisinde, 12.5 harf kazanım elde edilmişken, 0.5 mgr ile 11.9 harf kazanımı elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise, sadece 2.6 harf kazanımı ortaya çıkmıştır. Santral retinal kalınlık açısından bakılacak olursa, aynı sırayla, 250.6, 253.1 ve 133.6 mikron olarak değerler ortaya çıkmıştır.

RISE çalışmasının sonuçlarına bakılacak olursa aylık olarak yapılan ranibizumabın, 0.3 ya da 0.5 mgr dozları arasında fark olmaksızın, kontrol grubuna göre, diyabetik maküler ödemde, hem görme artışı hem de santral maküler kalınlık açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır.

RIDE çalışmasının dizaynı da RISE ile aynıdır ve 24 aylık sonuçları da RISE çalışmasını tamamen teyit eder niteliktedir. Diyabetik maküla ödeminde ranibizumabın kullanımı ile ilgili yapılmış olan ve hepside kanıta dayalı tıp açısından birinci derecede değerli olan çalışmalara bakılacak olursa, tek başına 0.3 ya da 0.5 mgr ranibizumab, diyabetik maküla ödeminde, intravitreal triamcinolon ve tek başına lazer tedavisine kıyasla, görmeyi daha yüksek düzeyde artırmakta ve maküla kalınlığının da anlamlı şekilde azalmasına yol açmaktadır. Bu çalışmalar bir bakıma, diyabetik maküla ödemindeki klasik bilgi olarak kabul edilen ETDRS çalışması sonucu olarak ortaya çıkmış olan fokal/grid lazer tedavisinin de artık altın standart olmaktan çıktığını göstermektedir. Elbette burada aylık enjeksiyonların yapılması gerekmektedir ve buna bağlı ortaya çıkan tıbbi ve mali riskler ayrı tartışma konusu olacaktır.

3B. Pegaptanib

Pegaptanib 28 nukleotidli RNA aptameridir ve VEGF 164 ve 165 isoformlarına çok yüksek bir bağlanma kapasitesi göstermektedir. VEGF 165, aslında, diyabetik gözlerde gayet yüksek oranlarda bulunmaktadır ve gerek damar permeabilitesinin artması ve gerekse angiogenezin artmasında rol oynamaktadırlar. Pegaptanib bu özelliği nedeni ile aslında yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda, subretinal neovasküler membranların tedavisi için, FDA onayı almış bir maddedir. Elbette diyabetik gözlerde de, VEGF yüksekliğinin önemli bir sorun olması nedeni ile pegaptanib, YBMD nedeniyle elde edilmiş etkinlik ve güvenlik profili nedeni ile, diyabetik maküla ödeminde de faz-2 çalışmaya alınmıştır.

Macugen Diyabetik Retinopati Study, randomize sham kontrollü, çift kör, doz saptama çalışması olarak dizayn edilmiştir ve klinik olarak anlamlı diffüz maküla ödemi nedeni ile 3 doz yapılmış olan pegaptanib uygulamasının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.⁷⁵

0.3, 1.0 ve 3 mgr Pegaptanib veya sham uygulama ilk uygulama sonrasında 6. ve 12. haftalarda yapılmıştır. Eğer gerekirse, ek enjeksiyonlar, 6 haftalık aralar ile en fazla 3 enjeksiyon şeklinde düzenlenmiş bir çalışmadır. Bu sırada eğer araştırmacı gerek duyarsa, lazer tedavisinin de uygulanabileceği ve bunun da 12-36. Haftalar arasında olması gerektiği kaydedilmiştir. Sonuçların değerlendirilmesi, görme keskinliği ve santral retinal kalınlığın OKT ile izlenmesine dayandırılmıştır.

Otuz altıncı haftada son vizit yapılmıştır ve değerlendirmeye alınmıştır. Buna göre, 0.3 mgr pegaptanib almış olan hastalar, sham grubuna göre, avantaj sağlamışlardır. Görme artışı pegaptanib grubunda ortalama 4.7 harf iken, kontrol grubunda, bu -0.4 harf olarak saptanmış, 10 harf ve daha fazla kazanım sağlayan hasta sayısı ise gruplar arasında %34 ve %10 olarak saptanmıştır.

Santral retinal kalınlık açısından da 68 mikron azalma ile, 3.7 mikron azalma anlamlı bir fark olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, pegaptanib grubundan %25 hasta retinal fotokoagülasyona ihtiyaç duymuşken, bu oran kontrol grubunda, %40 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 0.3 mgr ile 1 ve 3 mgr uygulamalar arasında da, gerek görme keskinliği ve gerekse, santral retinal kalınlık azalması açısından bir fark tespit edilememiştir. Pegaptanib tüm olgularda, gayet iyi tolere edilmiştir ve 652 enjeksiyon uygulamasında bir olguda endoftalmi gelişmiş o da ciddi görme kaybı olmaksızın tedavi edilmiştir. Bu çalışma sadece maküler ödem açısından değil, aynı zamanda, proliferatif DRP gerilemesi açısından da hastalar bakımından avantaj sağlamıştır.^{113,114} Pegaptanib ülkemizde sadece yaşa bağlı maküla dejenerasyonu için ruhsatlıdır.

3C. Bevacizumab

Bevacizumab, tam uzunluklu rekombinant (genetik mühendisliği ile elde edilmiş) insan antikorudur ve VEGF'lerin tüm formlarına etkilidir. Şu anda da metastatik kolon kanserlerinde sistemik kullanım için FDA onayı bulunmaktadır. Göz hastalıkları ile ilgili olarak, herhangi onamı olmamakla birlikte, pek çok ülkede endikasyon dışı olarak intravitreal kullanılmaktadır.

Bevacizumabın, diyabetik makülopatideki etkinliğine ilişkin olarak, kısa süreli sonuçlar elde etmek üzere, DRCR Network tarafından randomize faz-2 olarak düzenlenmiş bir çalışma yapılmıştır.¹¹⁵

Görmesi 20 /32 ile 20/320 arasında değişen ve diyabetik maküla ödemi bulunan 109 hasta, 1'den 5'e kadar gruplandırıldı.

Bunları şu şekilde sınıflandırmışlardır:

- Başlangıçta fokal fotokoagülasyon yapılanlar,
- Başlangıçta ve 6. Haftada 1.25 mgr intravitreal bevacizumab enjekte edilenler,
- Başlangıçta ve 6. Haftada 2.50 mgr intravitreal bevacizumab enjekte edilenler,
- Başlangıçta 1.25 mgr intravitreal bevacizumab enjekte edilenler ve 6 hafta sonra sham yapılanlar,
- Başlangıçta ve 6. haftada 1.25 mgr intravitreal bevacizumab enjekte edilen ve ayrıca da 3. haftada fotokoagülasyon yapılanlar.

A grubu ile b grubunun kıyaslanmasında, b grubundakilerde 3. haftada başlayan ortalama 1 sıra görme artışı 12. Haftaya kadar devam etti ve bu a grubundakilere göre daha iyi bir görme sonucunu ifade etmekteydi.

B grubu ile c grubunun mukayesesinde ise ne görme derecesindeki değişiklikler ne de santral retinal kalınlık açısından bir fark saptanmadı. b+c ile e grubu arasındaki karşılaştırmada da ne görsel ne de santral retinal kalınlık değişimleri arasında fark tespit edilmiş değildir. Benzer bir çalışma Lam ve ark.,¹¹⁶ tarafından da yapılmıştır. Bu çalışmada, intravitreal bevacizumab, 1.25 ve 2.50 mgr dozlarda olmak üzere 3 aylık aralarla uygulanmış ve gerek görme keskinliklerindeki artış ve gerekse santral retina kalınlıklarındaki azalma açısından bu dozlar arasında fark görülmemiştir. Bu çalışmadan elde edilen diğer bir bilgi de, bevacizumab intravitreal olarak uygulandıktan sonra etkinliği, 3. haftada en üst düzeye çıkmakta ve daha sonra, bu etkinlik azalmaya başlamaktadır.

Arevola ve ark., yaptığı başka bir retrospektif çok merkezli, mukayeseye dayalı olgu serisinde, takip süresi 24 ay olarak belirlenmiştir ve 1.25 ve 2.50 mgr'lık dozlarla bevacizumab uygulanmış hastalar taranmıştır. Burada da görme keskinlikleri ve santral retina kalınlığı ölçüt olarak kullanılmıştır. Takiplerde, OKT'de maküler ödem varlığı saptandığında ya da görme keskinliğinde azalma olduğunda tedavinin tekrar edilmiş olduğu görülmektedir. İlk tedavinin yapıldığı andan itibaren, 1. ayda görme derecesinde artış ve santral retina kalınlığında azalma izlenmiştir ve bu durum 24. ay muayenesine kadar muhafaza edilmiştir. Yirmi dört aylık süreç içinde ortalama göz başına 5.8 injeksiyon yapılmıştır ve santral retinal kalınlık ortalama olarak 446 mikrondan 279.7 mikrona düşürülmüş ve görme keskinliği de 1.25 mgr grubunda 20/150 den 20/75'e, 2.50 mgr grubunda ise, 20 /168 den 20 /114'e ilerleme sağlanmıştır.¹¹⁷

Kook ve ark., çalışmasında ise, daha önce fotokoagülasyon, triamcinolon, cerrahi ve benzeri gibi tedavilere dirençli olan kronik diffüz diyabetik makülopatide, 1.25 mgr intravitreal bevacizumab uygulamasının sonuçlarına bakılmıştır. Burada 126 hasta vardır ve bunların %62'si fokal, %38'i panretinal, %41'i intravitreal triamcinolon ve %11'i de vitrektomi ile tedavi edilmeye çalışılmış ama başarılı olunamamış gözlerdir. Bunların bir bölümü 6 aylık; bir bölümü de 12 aylık takibe alındılar ve görme keskinlikleri logmar olarak 0.82 den 0.74'e arttı her iki grupta da ve santral retinal kalınlıkta da 463 mikrondan, 6. ayda 374'e, 12 ayda da 357 mikrona inildi.

Bu çalışmaya göre, diğer tedavilere cevap vermeyen, kronik diffüz diyabetik maküler ödem olgularında, tekrarlayıcı bevacizumab uygulamasının, görme keskinliğinin artışı ve retinal kalınlık azalması bakımından yararlı olduğu belirtilmiştir.¹¹⁸

Paccola ve ark.,¹¹⁹ prospektif randomize olarak düzenledikleri çalışmada, 4 mgr triamcinolon ile 1.25 mgr bevacizumabın tek dozları arasındaki kıyaslamayı yapmışlardır. Bu çalışmada triamcinolon kullanılan grup, 3. ay değerlendirmelerinde bevacizumaba göre, görme artışı olarak üstün bulundu ve 6 aylık santral retinal kalınlık değişimlerinde de yine triamcinolon, bevacizumaba üstün olarak bulundu.

Benzer sonuçlar Shimura ve ark.,¹²⁰ tarafından da 3. ve 6. ay sonuçları olarak tekraren saptanmıştır.

Soheilian ve ark., tarafından yapılan üç bacaklı çalışmada, ilk bacak kronik diffüz maküler diyabetik ödemde, 1.25 mgr bevacizumab, diğer iki bacak ise, 2 mgr triamcinolon ile ve fotokoagülasyon ile ayrı ayrı bevacizumab kombinasyonu şeklinde düzenlenmiştir. Tek bevacizumab grubunda 36. haftaya kadar yapılan takiplerde, görmenin 6. haftadan itibaren arttığı ve bunun korunduğu yönündedir. Buna karşılık kombine grupta ise, 12. haftada görme artışı elde edilmiş, fakat bu görme 6 ve 9. ay vizitlerinde korunamamıştır. Santral retinal kalınlık olarak da yine, 6. hafta değerlerinde, bevacizumab grubunda daha belirgin incelmeye elde edilmiştir ama uzun vadede, istatistik olarak gruplar arasında fark saptanmamıştır.¹²¹

3D: Afibercept (VEGF-Trap-Eye)

VEGF-Trap-Eye 115 K Daltonluk rekombinan bir füzyon proteindir ve VEGF reseptörlerinin 1 ve 2 tipinin taklidi ile insan IgG'sinin Fc bölümünün bileşimidir. Tüm VEGF-A isoformlarına çok yüksek bir affinite göstermektedir. Böylece VEGF'lerin, ilgili reseptörlere ulaşmadan, kendisine bağlanmasını sağlayarak, VEGF'leri etkisiz hale getirmektedir. Bu maddenin uzun bir yarı ömrü vardır ve tüm VEGF ailesi yanısıra, damar permeabilitesinde çok önemli bir rol oynamakta olan, plasental growth faktör 1 ve 2'yi de bağlamakta ve etkisizleştirmektedir.

Bu yüksek affinite özelliği nedeni ile düşük doz ile uzun süreli etki gösterebilmektedir.¹²²⁻¹²⁴ VEGF-trap ve diyabetik maküla ödemi ile ilgili olarak, Do ve ark., yaptığı çalışmada, 4 mgr'lik intravitreal uygulama sonrasında, biyoaktivite ve güvenlik açısından değerlendirmeye alınmıştır.¹²⁵

Maküla kalınlığındaki azalma çok belirgin olarak 4. hafta ile 6. hafta arasında ortaya çıkmıştır. Görme, ETDRS kartı uyarınca, 1. ayda 9 harf, 6. haftada ise 3 harf artış olarak ortaya çıkmıştır. Bu küçük hasta grubunda güvenlik açısından bir sorun kaydedilmemiştir. Bu konuda yapılan faz-2 çalışmada (Da Vinci), değişik dozlardaki VEGF-Trap ile fokal/grid fotokoagülasyon kıyaslamasına dayanan, çok merkezli, randomize çift kör bir çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaya 221 hasta kaydedilmiştir ve 5 aylık bir çalışma düzenlenmiştir.¹²⁶

Burada gruplar şu şekilde yapılmıştır:

- Her 4 haftada bir 0.5 mgr VEGF-Trap-Eye uygulaması,
- Her 4 haftada bir 2 mgr VEGF-Trap-Eye uygulaması,
- 3x1 aylık başlangıçlı ve 8 hafta aralıklı idameli 2 mgr VEGF-Trap-Eye uygulaması,
- 3x1 aylık başlangıçlı ve sonrasında PRN (gerek-tikçe) olarak 2 mgr lık VEGF-Trap-Eye uygulaması,
- Maküler fotokoagülasyon (16. Haftada).

İlk 4 hasta grubundaki görme artışları, +8.5/+11.5 arasında değişmekte, lazer grubunda ise görme artışı +2.5 harfte kalmış görünmektedir. Başlangıç görme ile yapılan mukayeselere göre +0, +10 ve +15 harf kazanımına göre, ilk dört grubun kazanım oranları %93, %64 ve %34 iken aynı değerler lazer grubunda, sırası ile %61, %32, %21 olarak saptanmıştır.

Santral retinal kalınlık açısından ise, VEGF-Trap-Eye grubundaki incelleme miktarları 127-194 mikron arasında değişirken, lazer grubunda, 67.9 mikronda kalmıştır. Bu olgu serisinde, herhangi anlamlı bir güvenlik sorunu ile karşılaşılması VEGF-Trap-Eye grupları arasında etkinlik ve güvenlik farkları saptanmamıştır.¹²⁶

Bu nedenle bu çalışmanın sonucuna göre, VEGF-Trap-Eye, diyabetik maküler ödemde, lazer tedavisine göre, istatistiksel olarak anlamlı olarak daha etkin ve görmeyi artırıcı bulunmuştur. Aflibercept, Eylea ismi ile, 2001 kasım ayında FDA tarafından kullanım onayı almıştır ve 0.05 mlt içinde 2 mgr intravitreal dozlarda yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansında kullanılmak üzere Birleşik Amerikada piyasaya verilmiştir. Uygulama olarak 4 haftalık aralar ile 3 doz ve 8 hafta sonra bir doz daha uygulanmak üzere tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
- King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025 prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- National Diabetes Statistics, 2011-National Diabetes Information National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases www.diabetes.niddk.nih.gov; of the National Institutes of Health www.niddk.nih.gov; www.diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics.
- Blumenkranz, M.S. Optimal current and future treatments for diabetic macular oedema Presented at the Cambridge Ophthalmological Symposium, Cambridge University, 3 September 2009. *Eye* 2010;24:428-34.
- <http://esa.un.org/unpp>
- TURDEP-II 2010: Prof. Dr. İlhan SATMAN ve TURDEP-II Çalışma Grubu. http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP-II_2011.pdf.
- Xie XW, Xu L, Wang YX, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. *Graefe's Arch.Clin.Ophthalmol* 2008;246:1519-1526.
- Wong TY, Cheung N, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:1869-75.
- Bandello F., Parodi M.B., Lanzetta P. Et al. Diabetic Macular Edema, Coscas G. (Ed.) *Macular Edema Dev. Ophthalmol Basel Karger* 2010;47:73-110.
- Augustin A., Loewenstein A., Kuppermann B.D. General Pathophysiology. *Macular Edema, Ed. G. Coscas Karger* 2010:10-26.
- Browning D.J. Diabetic Macular Edema. *Diabetic Retinopathy, Evidence Based Management, Ed. D.J. Browning, Springer* 2010;7:141-202.
- Scholl S., Augustin A., Loewenstein A. et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur. J. Ophthalmol* 2011;21:10-9.
- Emanuele N, Klein R, Moritz T, et al. Comparison of dilated fundus examinations with seven-field stereo fundus photographs in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complicat* 2009;23:323-9.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie house classification, ETDRS Report No. 10. *Ophthalmology* 1991;98:786-806.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS Report Number 11. *Ophthalmology* 1991;98:807-22.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema-relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report number 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
- Browning D.J., Altaweel M.M., Bressler N.M. et al. Scott, for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Diabetic Macular Edema: What is Focal and What is Diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008;146:649-655-6.
- Chou T.H, Wu P.C, Kuo J.Z.C. et al. Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye* 2009;23:1360-3.
- Do D.V., Shah S.M., Sung J.U. et al. Persistent diabetic macular edema is associated with elevated hemoglobin A1c. *Am. Journal Ophthalmol* 2005;139:620-5.

20. Das T., Rani A. Diabetic Eye Disease. Jaypee, Brothers, New delhi 2006.
21. Rudnicka A.R., Birch J. Diabetic Eye Disease, Identification and co- management. B&H 2000.
22. Gupta V., Gupta A., Dogra M.R. et al. Diabetic Retinopathy, Atlas and Text., Jaypee 2007.
23. Lang G.E. Laser treatment of Diabetic Retinopathy. Lang, Karger 2007;48-68.
24. Olk R.J., Lee C.M. Diabetic Retinopathy, Practical Management, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1993.
25. van Bijsterveld O.P. Diabetic Retinopathy, Martin Dunitz, 2000.
26. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE. et al. Semi-automated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina* 2006;26:370-6.
27. Jain A, Blumenkranz MS, Paulus Y, et al. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 2008;126:78-85.
28. Wessel MM., Nair N., Aaker GD. Et al. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300774.
29. Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 2003;18:147-53.
30. Kim SY, Sanislo SR, Dalal R, et al. The selective effect of micropulse diode laser upon theretina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37.
31. Lanzetta P, Dorin G, Piracchio A, et al. Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 2001;16:8-11.
32. Akduman L, Olk RJ. Subthreshold (invisible) modified grid diode laser photo coagulation in diffuse diabetic macular edema (DDME). *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:706-14.
33. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
34. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383-96.
35. Seiberth V, Alexandridis E. Function of the diabetic retina after panretinal argon laser photocoagulation. Influence of the intensity of the coagulation spots. *Ophthalmologica* 1991;202:10-7.
36. Khosla PK, Rao V, Tewari HK, et al. Contrast sensitivity in diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Ophthalmic Surg* 1994;25:516-20.
37. Birch J, Hamilton AM. Xenon arc and argon laser photocoagulation in the treatment of diabetic disc neovascularization. Part 2. Effect on colour vision. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981;101:93-99.
38. Iliusi FG, Preda M. The adaptometry study in patients with diabetic retinopathy. *Oftalmologia* 2004;48:43-7.
39. Prskavec FH, Fulmek R, Klemen C, et al. Changes in the visual field and dark adaptation following panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1986;189:385-87.
40. Russell PW, Sekuler R, Fetkenhour C. Visual function after panretinal photocoagulation: asurvey. *Diabetes Care* 1985;8:57-63.
41. Lovestam-Adrian M, Svendenius N, Agardh E. Contrast sensitivity and visual recoverytime in diabetic patients treated with panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand.*2000;78:672-86.
42. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomized controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1341-44.
43. Ulbig MW, McHugh DA, Hamilton AM. Diode laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1995;79:318-21.
44. Loewenstein, A. Update on corticosteroids for treatment of DME. *Retina Today*, July-August 2011;6:68-71.
45. Geroski DH, Edelhauser HF. Transscleral drug delivery for posterior segment disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;52:37-48.
46. Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JI, et al. Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1893-903.
47. Kato A, Kimura H, Okabe K, et al. Feasibility of drug delivery to the posterior pole of the rab-bit eye with an episcleral implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:238-44.
48. Ozdek S, Bahceci UA, Gurelik G, et al. Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetone for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications* 2006;20:246-51.
49. Veritti D, Lanzetta P, Perissin L, et al. Posterior juxtasclear infusion of modified triamcinolone acetone formulation for refractory diabetic macular edema: one-year follow-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2391-97.
50. Abelson MB, Butrus S. Corticosteroids in ophthalmic practice; in Abelson MB, Neufeld AH, Topping TM (eds): Principles and Practice of Ophthalmology Philadelphia, WB Saunders, 1994 p:1014.
51. Mizuno S, Nishiwaki A, Morita H, et al. Effects of periocular administration of triamcinolone acetone on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2831-36.
52. Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetone for diffuse macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:624-30.
53. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, et al. Intravitreal triamcinolone acetone for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:200-07.
54. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-38.
55. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-9.
56. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245-51.
57. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
58. Hauser D, Bukelman A, Pokroy R, et al. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema: comparison of 1, 2, and 4 mg. *Retina* 2008;28:825-30.
59. Kim JE, Pollack JS, Miller DG, et al. ISIS-DME: a prospective, randomized, dose-escalation intravitreal steroid injection study for refractory diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:735-40.

60. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-86.
61. Audren F, Tod M, Massin P, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3435-41.
62. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-98.
63. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
64. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. 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;118:609-14.
65. Spitzer MS., Tomasz SM., Maximilian S. et al. Preservative-Free Triamcinolone Acetonide Injectable Suspension Versus "Traditional" Triamcinolone Preparations: Impact Of Aggregate Size On Retinal Biocompatibility: *Retina* 2011;31:2050-57.
66. Alcon Receives FDA Approval Of TRIESENCETM Injectable Triamcinolone Suspension For Use In Eye Surgery Medical News Today 2007.
67. Bitter C., Suter K., Figueiredo V. et al. Preservative-free triamcinolone acetonide suspension developed for intravitreal injection, *Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics* 2008;24:62-9.
68. Bakri SJ, Shah A, Falk NS, et al. Intravitreal preservative-free triamcinolone acetonide for the treatment of macular oedema. *Eye* 2005;19:686-88.
69. Hsu, J. Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:235-39.
70. Pearson P, Levy B, Comstock T, Fluocinolone Acetonide Implant Study Group. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multicenter clinical trial. *Annu Meet Assoc Res Vis Ophthalmol, Fort Lauderdale FL* 2006.
71. Dugel PU, Elliott HL, Cantrill HL, et al. 24-month clinical results of the phase 1 safety and preliminary efficacy study. Paper presented at: Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting; Fort Lauderdale FL 2010.
72. Hu M, Huang G, Karasina F, et al. Verisome, a novel injectable, sustained-release, biodegradable, intraocular drug delivery system and triamcinolone acetonide. *Annu Meet Assoc Res Vis Ophthalmol, Fort Lauderdale FL* 2008.
73. Alimera Sciences. Alimera announces positive 36-month results from the completed phase 3 FAME (TM) study of ILUVIEN (R) in patients with diabetic macular edema. http://files.shareholder.com/downloads/ABEA-4IAIR/1155939062x0x439015/988173ac-c628-453d-a73b-e52aa088c7e9/ALIM_News_2011_2_3_General_Releases.pdf. Accessed February 3, 2011.
74. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
75. Singh A, Stewart JM. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin* 2009;49:1-11.
76. Boyer, D. The Pathophysiology of Macular Edema, *Retina Today*, September 2011 Supplement.
77. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309-17.
78. Allergan, EU Summary of Product Characteristics. 2010.
79. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, et al. Macular edema. *Surv. Ophthalmol* 2004;49:470-90.
80. Kuppermann BD et al. *Retinal Physician* 2008; Issue: January 2008.
81. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection, *Arch Ophthalmol* 1992;110:259-66.
82. Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, et al. Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3569-75.
83. Hardman JG, Limbird LE, Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, McGraw Hill 1996.
84. Lu NZ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol* 2006;16:301-7.
85. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.
86. Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, et al. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptor-potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics* 2009;2:58.
87. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289-96.
88. A Study of the Safety and Efficacy of a New Treatment for Diabetic Macular Edema. NCT00168389;<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168389?term=dexamethasone+and+diabetic+macula+edema&rank=4>; Accessed July 25, 2011.
89. Safety and Efficacy of a New Treatment in Combination With Laser for Diabetic Macular Edema. NCT00464685;<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00464685?term=dexamethasone+and+diabetic+macular+edema&rank=8>; Accessed July 25, 2011.
90. Boyer D. Open-label phase IIIb study of dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. Paper presented at: 33 rd Annual Macula Society Meeting Baltimore, MD; February 2010.
91. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. for the Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;9.
92. National Horizon Scanning Centre (NHSC). Dexamethasone intravitreal implant (Posurdex) for macular oedema secondary to central or branch retinal vein occlusion. Horizon Scanning Technology Briefing. Birmingham, UK: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2009.
93. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-46.
94. Taylor SR, Isa H, Joshi L, et al. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica* 2010;224:46-53.
95. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Supplemental approval: Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the treatment of non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye. NDA 022315/S-003. Rockville, MD: FDA; September 24, 2010.

96. Lowder CY, Belfort Jr R, Lightman S, et al. Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis [published online ahead of print January 10, 2011]. *Arch Ophthalmol* doi:10.1001/archOphthalmol.2010.339.
97. Lowder C et al. *Arch Ophthalmol* 2011. Published online. doi:10.1001/Arch.Ophthalmol/2010.339
98. Nussenblatt et al. *Ophthalmology* 1985;92:49-51.
99. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study group Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1048-54.
100. Meyer LM., Schönfeld CL. Cystoid macular edema after complicated cataract surgery resolved by an intravitreal dexamethasone 0.7-mg Implant. *Case Report Ophthalmol* 2011;2:319-22.
101. Rosenfeld PJ., Brown DM., Heier JS. et al. for the MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
102. Brown DM., Kaiser PK., Michels M. Et al. for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
103. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006 ;113:1706-12.
104. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-969.
105. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. READ-2 Study Group. Primary endpoint (6 months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-78.
106. Wolf S, Massin P, Bandello F, et al. RESOLVE Study Group. Safety and efficacy of ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: 12-month results of the RESOLVE Study. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology meeting. Fort Lauderdale FL. May 3-7, 2009.
107. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12 month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-405.
108. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Diabetic retinopathy clinical research network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
109. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Ophthalmology* 2011;118:609-14.
110. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
111. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
112. Genentech. Two pivotal Phase III Lucentis studies showed patients with diabetic macular edema experienced significant improvements in vision and fewer developed more advanced retinopathy. Accessed June 28, 2011. Available from: <http://www.gene.com>.
113. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006;113:23-8.
114. Gonzalez VH, Giuliani GP, Banda RM, et al. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1474-78.
115. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-67.
116. Lam DS, Lai TY, Lee VY, et al. Efficacy of 1.25 vs. 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009;29:292-9.
117. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009;116:1488-97.
118. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1053-60.
119. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 2008;92:76-80.
120. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:854-81.
121. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:1142-50.
122. Economides AN, Carpenter LR, Rudge JS, et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med* 2003;9:47-52.
123. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11393-98.
124. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92:667-8.
125. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93:144-9.
126. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DAVINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-26.