

Diyabetik Maküla Ödemi ve Steroidler

Diabetic Macular Edema and Steroids

*Mahmut KAYA¹, Taylan ÖZTÜRK²,
Nilüfer KOÇAK³, Süleyman KAYNAK³*

ÖZ

Türkiye’de diyabet sıklığı, 20 yaş üzeri kişilerde %13.7 olarak bildirilmektedir. Retinopati, bu hastalığın en ağır komplikasyonlarından birisidir. Görme kaybı üzerine ciddi etkisi olan makülopati sıklığı, diyabetik retinopatili olgularda yaklaşık olarak %10 olarak bildirilmektedir. Son yıllarda, intravitreal olarak uygulanan steroidler diyabetik makülopati tedavisinde etkin bir köşe taşı olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede, intravitreal steroid uygulamalarının dünü, bugünü ve yarını ışığında bir değerlendirme sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, maküla ödemi, steroid, enjeksiyon, tedavi.

SUMMARY

With an increasing trend, the incidence of diabetes among subjects over 20-years old has been reported as 13.7% in Turkey. Retinopathy is one of the devastating complications of such disease. In patients with diabetic retinopathy, the frequency of maculopathy that has the major effect on visual loss is reported approximately 10%. Intravitreally applicated steroids have been used as an effective headstone in the treatment of diabetic maculopathy during the last decades. In this review, a historical evaluation of intravitreal steroid applications is presented in terms of past and present time as well as forthcoming era.

Key Words: Diabetes, macular edema, steroid, injection, therapy.

GİRİŞ

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 ta tanımlanabilir.¹

1995 te, toplam diyabetik popülasyonunun %62’si gelişmekte olan ülkelerde otururken, 2025’te diyabetik popülasyonunun %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 yansısı, diyabet demografik olarak daha çok kentli nüfusu etkilemekte ve giderek kadınlar arasında daha sıklaşmaktadır.²

1. M.D., Dokuz Eylül University, Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY

KAYA M., mahmutkaya78@yahoo.com

2. M.D. Asistant Professor, Dokuz Eylül University, Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY

3. M.D. Professor, Dokuz Eylül University, Medical Faculty, Department of Ophthalmology, Izmir/TURKEY

KOÇAK N., nkocak@yahoo.com

KAYNAK S., skaynak@retina-gm.com

Geliş Tarihi - Received: 24.11.2014

Kabul Tarihi - Accepted: 27.11.2014

Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:50-61

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

M.D. Professor, Süleyman KAYNAK
Dokuz Eylül University, Medical Faculty, Department
of Ophthalmology, Izmir/TURKEY

Phone: +90 232 412 30 53

E-Mail: skaynak@retina-gm.com

www.suleymankaynak.com

skaynak@retina-gm.com

Kırk yaş üzerindeki diyabetikler arasında retinopati sıklığı %40.3 ve görmeyi ciddi etkileyen retinopati sıklığı ise %8.2 olarak belirlenmiştir. 10 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.³

Ülkemizde 20 yaş üzerindeki nüfusta diyabet sıklığı %13.7 olarak saptanmıştır ve bu rakam da yaklaşık 6.680.107 kişi etmektedir.⁴ Maküla ödemi sıklığı, diyabetik olgularda genel olarak %1-5.7 arasında, diyabetik retinopati ile birlikte %2.7-11 (ort: 6.85) arasında bildirilmektedir.^{5,6} Bu rakamlara göre Türkiye'de 20 yaş üzerindeki diyabetikler arasında 66.801 ile 380.766 kişi arasında bir rakamla ifade edilecek maküla ödemi 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 yine de 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 (DMÖ) sıklığı, ılımlı nonproliferatif gözlerde %3, orta ve ileri nonproliferatif olgularda %38 ve proliferatif olgularda da %71 gibi oranlarda bildirilmektedir.⁷

Bu konudaki risk oranları, elbette diyabetin süresi ile yakından ilişkilidir. 30 yaşından önce diyabet tanısı almış olan olgularda, eğer diyabet yaşı 5 yılın altında ise, maküler ödem sıklığı sifıra yakındır. Ama diyabet yaşı 20 yılı aşınca bu sıklık %29 olarak ortaya çıkar. 30 yaşın üzerinde diyabet tanısı almış olgularda ise, diyabet yaşı 5 yılın altında olanlarda, DMÖ sıklığı %3; diyabet yaşı 20 yılın üzerinde olanlarda ise ortalama %28 sıklık görülmektedir.⁸ Otuz yaş altındaki diyabetiklerde risk faktörleri, diyabetin süresi, proteinüri, erkek cins, diüretik kullanımı, yüksek HbA1c ve lipid düzeyinin varlığıdır. 30 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 ödeminin sistemik sorunların anlamlı bir yansıması gözü ile bakılabilir.⁸

MAKÜLADA NEDEN ÖDEM OLUR?

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 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.^{9,10} 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.⁹⁻¹¹

Maküla ödeminin oluş mekanizmasına göre ise, fokal ve difüz ya da mikst ödem tanımlaması yapılmıştır. Bunu FFA ile göstermek mümkündür. ETDRS, meydana gelen sızıntının %67'si mikroanevrizmalardan olmakta ise fokal, %33'ünden azı mikroanevrizmalardan sızmakta ise difüz, 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.¹²⁻¹⁴

Bu tür sınıflama çabalarında, görme keskinliği, OKT değerlendirmeleri, FFA değerlendirmeleri ve sistemik sorunların temsilcisi olarak HbA1c gibi parametreler hep birlikte değerlendirilmeye çalışılmaktadır. Özellikle OKT'nin topografik, morfolojik özellikleri yanısıra, örneğin ISOS bandının sağlığı gibi fonksiyona yansıyan görüntüsel biyomarkerların da dikka-

te alınmaya çalışıldığı görülmektedir. Bu konuda en kapsayıcı sınıflandırmanın yapılması için bir süre daha beklemek gerekecektir.

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

TEDAVİDE SEÇENEKLER

Diyabetik 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.

Bu yazının sınırları maküla ödemi tedavisinde steroid kullanımı olması nedeni ile, be genel sınıflamanın sadece ilgili kısmı ele alınacaktır.

A. Jukstaskleral ve İntravitreal Steroid Enjeksiyonları

Diyabetik maküla ödemi, etiyopatojenez 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. Hücre sel 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 gevşemesi de önemli bir pay sahibi olabilmektedir.¹⁵ Steroidlerin antiapoptotik, antiödem ve antianjiogenik etkinliklerinin, DMÖ gerilemesinde katkısı olduğu söylenebilir. Ancak bugün hala, steroidler ile ilgili olarak DMÖ’deki etki mekanizması, doz ve formülasyon, uygulama şekli ve yan etkilerin değerlendirilmesi gibi pek çok konuda tartışmalar devam etmektedir.¹⁶

Peribulber olarak triamsinolon asetonid verilmesi, transskleral yol ile makülayı etkilemektedir ve bir çok göz içi enflamasyonda kullanılan bu yolun, DMÖ’de de kullanılabilmesi bildirilmiştir. Sklera üzerine doğrudan enjeksiyon veya enfüzyonlar ile subtenon uygulamalar ya da transskleral implantlar denenmiştir. Bunların çoğunda da olumlu etkiler elde edildiği kaydedilmiştir.¹⁷⁻²⁰

Ancak dirençli maküla ödemlerinde, triamsinolonun intravitreal olarak uygulanmasının, jukstaskleral enjeksiyon veya enfüzyon uygulamasına göre çok daha etkili olduğu anlaşılmış olduğundan, peribulber uygulamalar giderek seyrelmiştir. Bununla birlikte, triamsinolon molekülünün modifiye edilmesi ile jukstaskleral enfüzyonla yaklaşık 6 aylık steroid dozu elde edilebileceğine ilişkin bildirimlerde vardır.²¹ Steroidlerin, VEGF ekspresyonuna yolaçan süreçleri baskıladığı, alfa tümör nekroz faktörü gibi bazı proenflamatuvar maddeleri ya da pig-

ment epitel growth faktörü etkilediği bilinmektedir. Fosfolipaz A2 yolunu etkilemesi veya lökosit kemotaksisini ya da matrix metalloproteinazların baskılanmasını sağlaması gibi etkileri, enflamatuvar süreçleri hafifletmektedir.^{22,23} İntravitreal triamsinolon asetonid (TA) enjeksiyonları, DMÖ'de uygulanmış ve yapılan çok sayıdaki randomize klinik çalışma ile, morfolojik ve fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir.²⁴⁻²⁶

Diyabetik maküla ödeminde kullanılan triamsinolon asetonidlerin birçok formü mevcuttur. Günümüzde en fazla Kenakort (Bristol – Myers - Squibb), Trivaris (Allergan), Triesence (Alcon) kullanılmaktadır. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde kullanılan bu ajanlar bütün dünya da off-label biçimde halen kullanılmaktadır. Ticari olarak mevcut ajanların intravitreal uygulanması hem kolay hem de ucuzdur. Ancak bugün hala steroidler ile ilgili olarak, DMÖ'deki etki mekanizması, doz ve formülasyon, uygulama şekli ve yan etkilerin değerlendirilmesi gibi pek çok konuda tartışmalar devam etmektedir.¹⁶ Triamsinolon asetonid her ne kadar yaygın kullanılsa da, maksimum etki sağlayacak ve minimal yan etki gösterecek ideal dozu halen bilinmemektedir. Araştırmaların büyük çoğunluğunda, triamsinolon asetonid (TA) enjeksiyonu için 4 mg/0.1 ml'de olarak tanımlanmaktadır.²⁷⁻²⁹ Daha yüksek dozlarda daha fazla etkinliği gösterilmiş değildir, ancak güvenilirlik düşmektedir.³⁰

Kortikosteroidler vasküler permeabilite faktörleri olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), sitokinler ve büyüme faktörlerinin üretimini azaltmaktadır, aynı zamanda prostoglandin ve lökotrien oluşumunu sağlayan arazidonik asit yolunu inhibe ederek antienflamatuvar etki de göstermektedirler.^{31,32} Bir kortikosteroid süspansiyonu olan TA'nın deneysel olarak retinal damarlar ve kan-retina bariyerini stabilize ettiği, kapiller geçirgenliği azalttığı gösterilmiştir.³³ Triamsinolon asetonidin intravitreal enjeksiyonu ile maksimum biyoyararlanımla etki etmesi sağlanmaktadır. Yüksek doz kortikosteroidlerinin sistemik yan etkilerinden korunmak amacıyla hayvan ve insanlarda intravitreal uygulamalar yapılmıştır.^{34,35} Fakat suda çözünen kortizonun 24 saat içinde intraoküler dokulardan elimine olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda, Machemer ve diğer araştırmacılar göz içinde aylarca kalabilen kristalin kortizon kullanılmasını önermişlerdir.³⁶ Farklı raporlarda intravitreal TA'nın etkinlik süresinin 3 ay (en fazla 140 gün) kadar olabileceği belirtilmiştir. Yapılan birçok çalışmada intravitreal TA'nın prezervan madde içermeyen preparatları tavşanlara uy-

gulanmış ve belirgin bir toksisiteye rastlanmamıştır.^{37,38} Bunun yanında, silikon yağı içeren tavşan gözlerinde biriken 1-4 mg intravitreal TA'nın toksik olmadığı elektrofizyolojik ve histopatolojik bulgularla ispatlanmıştır.³⁹

Kortikosteroidlerin meydana getirdiği antienflamatuvar etki ödemin azalmasında ana rol oynar.³¹ Aynı zamanda, kortikosteroidlerin etkinliği ile kalsiyum kanalları modüle olur ve bunun sonucunda kalsiyum kanallarında artmış difüzyon yoluyla maküla ödeminin azalmasına katkı sağlanmış olur.³²

İntravitreal TA enjeksiyonu, geleneksel laser tedavisine dirençli DMÖ hastalarında gelecek vaat eden bir tedavi ajanı olarak uygulanmaya başlanmıştır. Geçmişte, DMÖ'de intravitreal TA tedavi etkinliğinin değerlendirildiği birçok klinik çalışma yürütüldü. İlk çalışmalar, geleneksel laser fotokoagülasyon tedavisine yetersiz cevap veren olgular üzerine odaklandı.⁴⁰⁻⁴² Daha sonraki dönemlerde ise, DMÖ'de intravitreal TA'nın primer tedavi olarak kullanıldığı çalışmalar yürütüldü.^{43,44}

İntravitreal TA kullanıldıkça olumlu ve olumsuz etkileri daha iyi görülmeye başlandı. Çalışmalarda belirginleşen olumlu etkileri; (a) vitreus içinde 3 ayda kaybolabileceği, etkinin bu süreyi kapsadığı ve geri dönüşümlü olduğu, (b) görmeye 2-6 sıralık geçici artış sağladığı, (c) maküla kalınlığında %57 oranda azalma yaptığıdır. Olumsuz etkileri ise; (a) göz içi basınç artışı, (b) katarakt oluşumu, (c) endoftalmi riski, (d) hemoraji ve dekolman riski, (e) toksisite şüphesi, (f) off-label olması ve her tekrar uygulamada bu risklerin artarak devam etmeleridir.

İntravitreal TA enjeksiyonları, DMÖ'de uygulanmış ve yapılan çok sayıdaki randomize klinik çalışma ile morfolojik ve fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁷ 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.⁴⁸ 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, laser fotokoagülasyon, uzun vadede daha etkili ve daha az yan etkili bulunmuştur.⁴⁹ Katkısız TA preparatları Amerikada bir dönem piyasaya verilmişti (TRIESENCE; Alcon, Inc, Fort Worth, TX/TRIVARIS; Allergan). Ancak FDA onayı, Triesence için 2007

yılında, Trivaris için de 2008 yılında sempatik oftalmi, temporal arterit, topikal steroidlere cevap alınamayan üveitler ve vitrektomide görüntüyü kolaylaştırmak sınırlaması ile verildiği için DMÖ'de intravitreal olarak ruhsatsız kullanılmak zorunda olması ve yan etki profili nedeni bu endikasyonda kullanımı yaygınlaşmadı.

Bununla birlikte, diffüz DMÖ'de, iç kan retina bariyerinde bozulma meydana gelmesi nedeni ile, grid lazer tedavisinin çok etkili olmadığını vurgulayan çalışmalar olmuştur.⁵⁰ Ancak, bu tip olguların bir bölümünde en azından kısa vadede intravitreal TA enjeksiyonları ile başarılı sonuçlar alınmıştır ve bu sonuçlar kontrol grubuna göre fonksiyonel olarak daha iyi görünmektedir.⁵¹ 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.⁵²⁻⁵⁴

DRCR Network çalışmasına göre, tüm hastalarda göz içi basıncının yükselme oranı %10 sıklıkta iken, 1 mgr TA uygulananlarda bu oran %20, 4 mgr TA uygulananlarda ise %40 olarak ortaya çıkmıştır. Buna karşılık, tedavi sonrasındaki 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.^{48,49}

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.^{53,54} 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.^{55,56}

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 daha siktir ve fakik gözlerin %60'lık bir kesiminde de katarakt gelişmektedir ki, bu TA kullanılmayan grupların 4 katına yakındır. Sonuç olarak, triamsinolon asetonid, intravitreal olarak

DMÖ'de 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 inceltilmesi 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.^{57,58} Ancak, katarakt ve glokom gibi ciddi yan etkilerinin oldukça sık olması, diyabetik olgularda TA kullanımında en büyük sınırlandırma nedeni olarak sayılabilir.⁵⁹⁻⁶¹

Oküler hipertansiyon, intravitreal TA kullanımında en sık görülen komplikasyondur. Çalışmalarda artmış intraoküler basınç sıklığı %14 ile %52 arasında değişen oranlarda saptanmıştır.⁶²⁻⁶⁴ Genellikle, triamsinolon enjeksiyon sonrası oküler hipertansiyon kontrolünde topikal anti-glokomatöz ilaçlar kullanılır. Penetran glokom cerrahisi hastaların sadece %1'de gereklidir. Glokom öyküsü olmayan hastalarda İVTA kullanımı son derece güvenilir bulunmuştur.⁶² İntravitreal TA uygulaması ile birlikte arka subkapsüler katarakt oluşumu daha fazla gözlenmektedir. Günümüz çalışmalarında, steroid'e cevap veren hastalarda steroid-bağımlı kataraktın daha fazla oluştuğu gösterilmiştir.⁶⁴ Enjeksiyon sayısının artması ile katarakt riskin daha da arttığı belirtilmektedir. İki yıllık takipte hastaların %51'inde katarakt geliştiği izlenmiştir. Akut endoftalmi, intravitreal TA'nın en korkulan komplikasyonudur. Moshfeghi ve ark.,⁶⁵ retrospektif çok merkezli çalışmalarında, intravitreal TA uygulanan 992 göz değerlendirilmeye alınmıştır, 8/992 gözde intravitreal TA'yı takiben infektif endoftalmi geliştiği saptanmıştır. Sekiz hastanın tümünde vitritis ve hipopyon gözlenmiş, fakat 7/8 hastada ağrı gözlenmemiştir. Hasta kültürlerinde, 2 hastada koagülaz negatif Stafilokok, 2 hastada Streptobasillus parasanguis, 1 hastada Mikobakterium chelona, 1 hastada Streptobasillus sp, 1 hastada Streptobasillus intermedius, 1 hastada Gram (+) koki ve 1 hasta kültür negatif olarak saptanmışlardır. Bu çalışmada endoftalmi için olası risk faktörleri; tip 2 diyabet, blefarit, blebli glokom hastaları ve triamsinolon asetat'ın çok kez tek bir flakondan çekilmesi olarak belirtilmektedir. Steril Endoftalmi, akut endoftalmiyi taklit eden bulgular ile ortaya çıkabilir. Bu

hastalarda hipopyon ve vitritis gözlenirken, görme kaybı ağrısız ve konjonktiva sakin görünümdeydir. Sutter and Gillies'in⁶⁶ çalışmasında, 75 hastanın 4'ünde 4.0 mg/0.1 ml Kenacort enjeksiyonu takiben steril endoftalmi tanımlanmıştır. Hastaların ¾'de herhangi bir tedavi almadan iyileşme gözlenmiştir. Steril endoftalimde, bu durumun ortaya çıkması triamsinolon'daki kristal depositlere ya da ticari preparattaki katkı maddelerine karşı toksik bir cevap olabileceğine inanılmaktadır. Ayrıca ön kamaraya triamsinolon kristallerin migrasyonu ile karakterize pseudohipopyon görülebilir. Özellikle psödo fakik ve afakik hastalarda yaygındır.⁶⁷

Sonuç olarak dirençli DMÖ'de, intravitreal TA uygulaması ile kısa dönemde maküla kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde artış gözlenir. Fakat bu etkiler geçici olduğundan, sıklıkla enjeksiyon tekrarı gerekli olmaktadır. Hastalarda takip sürelerinin artması ile birlikte rekürrens sayısında ve steroid-bağımlı komplikasyonlarda artış gözlenir. Bütün bunlara rağmen intravitreal TA, lazer fotokoagülasyona cevap vermeyen bazı hastalarda ya da diffüz DMÖ'lü hastalarda dahi tedavi seçeneği olabilir.

Panretinal lazer fotokoagülasyon ve intravitreal TA kombinasyonu, proliferatif diyabetik retinopati için acil lazer tedavisi gereken hastalarda maküla ödeminin artmasını önlemek amacıyla diffüz DMÖ'lü hastalarda yarar sağlayabilir. Bunun yanında intravitreal TA bir adjuvan olarak, posterior hyaloid, vitreus membranları ve internal limitan membranın alınmasında yararlı olabilir.

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.⁶⁸ 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,

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 yapıları bir platformdur. Bu platform üzerinde 0.59 mgr fluocinolone asetonid konulanmıştır. 2005 yılında üveitlerde kullanılmak koşulu ile FDA onayı almıştır. Pars plana sklerotomiden girilip yerleştirilir ve güvenli olması için skleraya suture edilir. İlk günlerden itibaren, günde 0.6 µg ilaç salınımı başlar ve ortalama olarak 1. ay sonunda bu doz, 0.3-0.4 µg düşerek, bir anlamda idame dozu olarak devam etmektedir. Bir yıl boyunca ilaç dozu salınımı sabit devam eder ve sistemik emilim görülmemiştir. Yaklaşık olarak ilacın idame süresi 30 ay olarak saptanmıştır.⁶⁹

DMÖ'de, fluocinolone asetonid kullanımı ile ilgili olarak, çok-merkezli, randomize, kontrollü bir etkinlik ve güvenlik çalışması yapılmıştır. 3 yıllık çalışmanın esası, fluocinolone asetonid implantı sonuçları ile standart uygulama olarak kabul edilen lazer ile takibin kıyaslanmasına dayandırılmıştır.⁷⁰ İlk 6 ayın sonunda 3 sıra ve üzeri görme kazancı fluocinolone asetonid grubunda %16.8 iken lazer grubunda %1.4 ölçülmüş, ikinci yılın sonunda %31.8'e karşılık lazer yapılanlarda %9.3 oranında tespit edilmiş. Ancak üçüncü yılın sonunda fluocinolone asetonid grubunda üç ve sıra ve üzeri görme artış oranı %31.1 olarak devam ederken, lazer yapılan grupta %20 oranına yükselmiş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Üç yıllık sonuçlara bakıldığında, ödem bulgusu bulunmayan

hasta sayısı, fluocinolone asetonid grubunda %58 iken, lazer grubunda %30 olarak saptanmıştır. Ayrıca dördüncü yılın sonunda fluocinolone asetonid yapılan hastaların %91'inde katarakt, %33.8'inde glokom cerrahisi gerekmiştir. Bu uygulama DMÖ konusunda, görülen çok yüksek sıklıkta glokom ve katarakt gelişimi gibi sorunlar nedeni ile yaygınlaşmamış ve DMÖ için FDA onayı almamıştır.

b. I-Vation: Bu platform, rijid–nonferrous metalik helikoid bir iskelete sahiptir ve biyoyıkıma uğramaz. Surmodics firması, bunun üzerini 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 kullanımı 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. İlki günde 1-3 mikrogram, ikincisi ise 3-5 mikrogram ilaç salınımı yapar. Yavaş salınımlı modelde, 24 aylık takiplerde, DMÖ 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 göz içi basıncı 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 antikorlar, proteinler ve hatta nükleik asit modelleri taşınabilmektedir. İlaç salınım süresi hacimle 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 asetonid 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 görülmeyle birlikte henüz rutin kullanıma sokulmamıştır.

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 asetonid verecek şekilde dizayn edilmiştir.

Bu platformun DMÖ'deki uygulaması FAME çalışması ile düzenlenmiştir.⁷³ Bu çalışma, A ve B bölümü olarak iki identikal çalışmadır ve çift kör, çok merkezli ve faz-3 çalışma olarak düzenlenmiştir. 956 hastada iki farklı dozda (0.2 µg ve 0.5 µg) fluocinolone asetonid (Iluvien) plasebo ile kıyaslanmıştır. Üç yıldan daha fazla DMÖ bulunan hastalarda 36. ay değerlendirilmelerinde, Iluvien sonrası 15 harf ve daha fazla görme artışı, bu dozlarda sırası ile %28.4 ve %29 iken, kontrollerde bu oran %18.9' larda kalmıştır. Göz içi basıncı açısından Iluvien uygulanan hastaların düşük doz alanlarının %16.3'lük kısmında, yüksek doz alanlarının ise %21.6'lık kısmında tansiyon 30 mm Hg üzerine çıktı. Kontrol grubunda bu oran %2.7 idi. Iluvien grubundaki tansiyonu yükselenlerinin yaklaşık %4.8'lik bir kısmı cerrahiye gitti. Bu tedaviyi alan hastaların %86'lık 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 Iluvien, var olan tedavilere rağmen kronik DMÖ ve görme kaybı olan hastalarda bazı Avrupa ülkelerinde (Avusturya, Almanya, Fransa, Portekiz, İspanya) onay almıştır.⁷⁴ Retisert ile düşük ve yüksek dozda Iluvien (0.2 µg- 0.5 µg fluocinolone asetonid) kullanılan 37 DMÖ hasta ve 7 üveitik KMÖ hastada humör aközde fluocinolone asetonid seviyeleri karşılaştırılmıştır (Fluocinolone Acetonide in Human Aqueous [FAMOUS] Study, C-01-06-002).⁷⁵ Sonuçta düşük dozda kullanılan fluocinolone asetonidin humör aközde daha uzun süre kaldığı ve göz içi basınç yüksekliği riskinin daha az olduğu belirtilmiştir.

e. Novadur (Ozurdex): Diyabetik retinopatide, doku perfüzyonundaki değişimlere bağlı kronik iskemik süreç ve ortaya çıkan mediatörler aracılığıyla oluşan yoğun enflamatuar reaksiyonlar, damarlarda genişlemeyi ve damar dışına sıvı kaçağını tetikleyerek, bu olgularda görme azalmasının en önemli nedenlerinden biri olan DMÖ'ne yol açar. İntertisyel alandaki ödem hücresele düzeydeki hipoksiyi daha da derinleştirerek, enflamasyondan sorumlu mediatörlerin salınımını tetikler ve böylece doku düzeyinde iskeminin giderek ağırlaştığı bir kısır döngü ortaya çıkar. Hiperglisemi ise oksidatif stresi yükselterek ortamdaki serbest radikallerin artışına yol açar. Patogenezinde enflamasyon, vasküler endotelial büyüme faktörü üretimi, endotel disfonksiyonu, lökosit adezyonunda artış, protein kinaz C salgılanması gibi hücre ve doku düzeyinde birçok değişim görülmektedir. Bu süreçte hipoksi, iskele, enflamasyon ve vitreomaküler yüzey değişiklikleri birbirlerini tetikleyerek, diyabetik retinopati kliniğinin ağırlaşmasına neden olur. Deneysel olarak geliştirilen diyabetik modellerde, diyabetik retinopati bulguları, oksidatif stres, proenflamatuar sitokinler, lökosit adezyon moleküllerinin, örneğin CD-18'in ya da ICAM-1 gibi intraselüler adezyon moleküllerinin etkisi ile kan-retina bariyerinin kırılması, damarsal tıkanıklık ve doku iskemisi gibi süreçlerin ortaya çıkması, hastalığın patogenetik süreci içerisinde sayılan düşük seviyeli enflamasyon düşüncesini desteklemektedir. Buna paralel olarak, koroidal dokuda da nötrofillerin artması, koryokapillariste polimorfonükleer hücre toplanmaları, endotel hücre kaybı, lökosit birikimi, kapiller tıkanmalar, CD-4 ve CD-6T artışı ile makrofaj artışı ve proenflamatuar sitokinlerin konsantrasyonlarının vitreus boşluğunda yükselmesi, TNF alfa artışı gibi bir çok olay da, DMÖ gelişiminin sadece retina ile sınırlı kalmadığını, bu enflamatuar süreçten koroidal ve vitreal dokunun da etkilendiğini düşündürmektedir.⁷⁶⁻⁷⁸

Diyabetik retinopati olgularında, bahsi geçen enflamatuar sürecin baskılanması yoluyla DMÖ gelişimi ya da artışı engellenebilir. Literatürde bilinen en etkili antienflamatuar ajanlardan biri olan steroidler, bu amaçla diyabetik retinopati tedavisinde kendisine yer bulmuştur. Bilinen en potent steroidlerden biri olan deksametazonun enflamasyonda rol alan bir çok mediatörü baskıladığı ve damar endotel hücreleri arasındaki bağlantı noktalarını güçlendirdiği bilinmektedir.⁷⁸ Steroid etkinliği ve potansiyeli açısından deksametazon fluocinolone ile eşdeğer kabul edilebilirken, triamsinolona göre yaklaşık 5 kat daha güçlü-

dür. Bu sayede deksametazonun intravitreal uygulaması ile çok düşük dozlarda yüksek göz içi steroid konsantrasyonları elde edilebilmektedir. Bunu yanı sıra deksametazon suda çözünbilir olması nedeniyle, fluosinolon ve triamsinolona göre daha düşük oftalmik toksisite oluşturmaktadır. Deksametazonun vitreus içindeki yarı ömrü yaklaşık 5,5 saat kadar olup, bu süre bir çok konuda yeterli bir etkinlik süresi oluşturmaktan uzaktır. Bu sebepten, vitreus içerisine uygulanması sonrasında aniden çok yüksek etkinliğe ulaşan, ancak hızla etkinliğini yitiren deksametazon için etki süresini uzatacak yollar aranmıştır.⁷⁸⁻⁸⁴

Novodur isimli platform aslında OCULEX firması tarafından, 1990'lı yıllarda geliştirilmiş olup genel olarak "reservoir drug delivery technology" (RDT) olarak tanımlanan çalışmaların bir ürünüdür. Sonraları bu teknoloji, "biodegradable drug delivery technology" (BDD) olarak tanımlanmaya başlamıştır. Burada amaç, üzerine ilaç konumlandırılan bazı salınım platformları geliştirerek, yavaş salınım teknolojisi ile 6 aydan 3 yıla kadar olan bir süreçte göz içerisinde etkili düzeyde, sürekli ve güvenli doz aralığında bir ilaç etkisi elde edilmesidir. Bu çalışmaların sonucunda 1990'lı yılların ortalarında, yapısal olarak polimer (D-L-Lactide-co-glycolide) bir matriks geliştirilip, 0.5 mm çapta ve 6 mm boyda bir mikrorod haline getirilmiştir. Bu yapısı ile biyoyıkıma uğrayabilen bir platform olarak geliştirilen Novadur, vitreus içine implante edildiğinde zaman içerisinde önce laktik asit ve glikolik aside, daha sonra da su ve karbondioksit dönüşerek tümüyle yok olacak bir kimyasal yapıya sahiptir. Sonrasında, geliştirilen bu platformun üzerine deksametazon konumlandırılarak "Posurdex" isimli ajan üretilmiştir. Ancak FDA, bu ajan için "Presedex" isimli sedatif bir ilaç ile karışabileceği kaygısıyla isim değişikliği önermiş ve böylece Novodur platformu üzerine konumlanmış olan 6 ay süreli uzun etki sağlayan deksametazon implantı "Ozurdex" ismini alarak, üveit ve ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödemi tedavisinde onay almıştır. Ozurdex, intravitreal olarak tek kullanımlık, önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 Gauge uçlu intravitreal enjektör sistemiyle piyasaya verilmiştir. Toplam olarak 0.7 mg deksametazon içeren bu implantın etki süresi 6 aydır. Uygulama sonrası ilk 2 ay içerisinde hızlı salınım yapan bu platform, sonrasında daha yavaş salınım yaparak 6 ay süresince ilaç etkinliğini sürdürür. Bu sürenin sonunda, deksametazon tükenir ve platform su ve karbondioksit dönüşerek kaybolur.^{82,83}

İmplant şeklinde uygulama sayesinde ilaç biyoyararlanımı son derece yüksek olurken, sistemik yayılım ve etkinliği son derece düşük olur. Deksametazon implantının enjektör sistemi, rutin intravitreal uygulamalarda kullanılan iğnelere göre daha kalın uçlu olmasına rağmen, uygulama esnasındaki ağrı hissini karşılaştırıldığı bir çalışmada, implant uygulaması esnasında duyulan ağrı hissini rutin intravitreal enjeksiyon sırasındaki ağrı hissinden belirgin olarak farklı olmadığı bulunmuştur.⁸⁵ Sonradan daha keskin ve kaygan bir iğne formu ile bu tür sorunların daha da hafifletilmesi sağlanmıştır.

Oftalmoloji pratiğinde kortikosteroidlerin kullanımı ile ilgili en önemli iki sorun, göz içi basıncı yükselmesi ve katarakt progresyonudur. Deksametazon, fluocinolone ve triamsinolone göre trabeküler ağa daha az affinite göstermekte ve suda erime özelliği nedeni ile göz içi basıncının yükselmesi üzerine daha sınırlı etkiye sahiptir. Ayrıca ilacın implant şeklinde düşük dozda salınımlı olarak uygulanmasının ve gözün sadece arka segmentinde sınırlı kalmasının da oküler yan etkilerin düşük seviyede saptanmasında etkisi bulunmaktadır.⁸³

İntravitreal uzun süreli salınım özellikli deksametazon implantının DMÖ üzerindeki etkinliğini değerlendirmek üzere değişik çalışmalar yapılmıştır. Faz-2 çalışma olarak düzenlenen ilk çalışmalarında 700 ve 350 mikrogramlık dozlarda, DMÖ'nün de içinde bulunduğu değişik nedenlere bağlı maküla ödemi üzerine etkileri değerlendirilmiştir.¹⁶ Çalışmanın 90 günlük sonuçlarına bakıldığında, deksametazon kullanılan olgularda kontrol grubuna göre görmede 2-3 satır artış saptanmıştır. Bu çalışmanın bir alt grubu olarak ele alınan DMÖ tanısında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada görme artışı ile birlikte, maküla kalınlığında azalma ve foveal kontürde düzelme de saptanmıştır. Tek dozluk intravitreal deksametazon implantı uygulamasının DMÖ olgularındaki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, implant uygulamasının görme keskinliği ve santral maküla kalınlığı üzerindeki olumlu etkilerinin tedavinin ilk gününden itibaren görüldüğü ve 4 aylık süre içerisinde etkinliğini yitirmediği belirtilmiştir.⁸⁶ İntravitreal deksametazon implantının DMÖ üzerine etkisinin araştırıldığı Faz-3 klinik araştırma olan PLACID çalışmasında, deksametazon implantı ile kombine edilen lazer tedavisinin etkinliği ile, yalancı enjeksiyonla kombine edilmiş lazer tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır.⁸⁷ Bu çalışmada deksametazon implantı uygulanan grupta, tekrar tedavi kriterlerine uyması halinde

6. ve 9. aylarda ikinci ve üçüncü doz uygulamaları yapılmıştır. Çalışmanın ilk 6 ay sonuçları incelendiğinde deksametazon ile kombine lazer grubunda, sadece lazer uygulananlara göre ortalama 2 satır daha fazla görme artışı elde edilirken, görsel sonuçlardaki bu fark 9. aydan sonra istatistiksel anlamlılığını kaybetmektedir. Diffüz DMÖ olgularında 12 aylık takip sonunda deksametazon implant ile kombine lazer tedavisi uygulananlarda daha iyi görsel sonuçlar elde edilirken, maküladaki sızıntı ve maküla kalınlığındaki azalma diğer gruba göre çok belirgin şekilde farklılık göstermiştir. Çalışmada implant oküler yan etkiler açısından da güvenilir bulunmuştur. Zira, oniki aylık takip sonucunda göz içi basıncında 10 mmHg ve üzerinde artış olguların ancak %1'inde saptanmış olup, hepsinde de medikal tedaviye yanıt alınmıştır. Bir diğer faz 3-b araştırma olan CHAMPLAIN çalışması ise dirençli DMÖ olgularında yapılmıştır.⁸⁸ Çalışmada deksametazon implantı uygulaması sonrasında DMÖ sonucu gelişen vasküler kaçığın gerilediği ve hastaların görme keskinliğinde artış olduğu saptanırken, implantın kabul edilebilir bir güvenlik profilinin olduğu gözlemlenmiştir.⁸⁸ MOZART çalışmasında 0.7 mg dozdaki deksametazon intravitreal implantının etkinlik ve güvenilirliği çalışılmış olup, DMÖ olgularında anatomik ve fonksiyonel açıdan etkin bulunmuştur. Bu çalışmada diyabet hastalığının süresinin uzun olması ve önceki intravitreal tedavilerin varlığı çalışma popülasyonundaki hastalar için tedavi başarısını negatif yönde etkileyen parametreler olarak bulunmuştur.⁸⁹ Son dönemde yayınlanan faz-3 MEAD çalışmasında DMÖ tanılı olgular üzerinde 0.7 mg ve 0.35 mg dozdaki deksametazon intravitreal implantları güvenlik ve etkinlik açısından karşılaştırılmıştır.⁹⁰ Santral maküla kalınlığı 300 mikronun üzerinde olan ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/50 ile 20/200 arasında olan 1048 diyabetik olgu çalışmaya alınmış olup, randomize şekilde gruplandırılmıştır. İlk gruba 0.7 mg, ikinci gruba 0.35 mg intravitreal deksametazon implantı uygulanırken, son gruba yalancı enjeksiyon tedavisi yapılmıştır. Tekrar tedaviye gerek duyulan olgularda son enjeksiyon zamanına göre 6 aydan kısa olmamak kaydıyla tedavi uygulaması yapılmıştır. Üç yıllık takip süresince ortalama enjeksiyon sayıları gruplar için sırasıyla 4.1, 4.4 ve 3.3 olarak bulunmuştur. Yalancı enjeksiyon grubuyla karşılaştırıldığında 15 harf ve üzerinde kazanım deksametazon implantı uygulanan olgularda daha yüksek olarak saptanmıştır (Grup 1 için %22.2; Grup 2 için %18.4).

Aynı şekilde santral maküla kalınlığındaki azalma deksametazon implantı uygulanan olgularda anlamlı olarak daha fazla olarak saptanmıştır (Grup 1, 2 ve 3 için sırasıyla 111.6 mikron, 107.9 mikron ve 41.9 mikron). Deksametazon implantı uygulanan fakik olgularda kataraktla ilişkin yan etki oranı grup 1 için %67.9 iken, grup 2 için %64.1 olarak bulunmuştur. Göz içi basıncı artışı genellikle tedavisiz gerilerken, bazı olgularda antiglokomatöz ilaç kullanımı gerekli olmuştur. Tüm çalışma grubunda sadece 3 hastada gelişen göz tansiyonu yüksekliğinin tedavisi için cerrahiye gereksinim duyulmuştur. Sonuç olarak MEAD çalışmasında deksametazon implantı diyabetik olgularda 3 yıllık takip döneminde etkin ve güvenilir olarak bulunmuştur.⁹⁰ Lazic ve ark.,⁹¹ öncesinde 3 defa ardışık olarak aylık intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanan dirençli kronik DMÖ olgularında, intravitreal deksametazon implantının bir tedavi alternatifini olabileceğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak intravitreal platformlar üzerine konumlandırılmış steroidler, uzun süreli ve kontrollü salınım yaparak diyabetik olgularda gerek duyulan çok uzun süreli aktif ilaç etkisinin elde edilmesini sağlarken, sistemik yan etkilerinin olmaması ve oküler yan etki profillerinin güvenli sınırlarda olması nedeniyle gelecekte bu preparatların DMÖ tedavisinde daha ön plana çıkabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. 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.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes,1995-2025 prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
3. Blumentkrantz, 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.
4. TURDEP II 2010: Prof. Dr. İlhan SATMAN ve TURDEP II Çalışma Grubu. http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf.
5. Xie XW, Xu L, Wang YX, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. *Graefes Arch. Clin. Ophthalmol* 2008;246:1519-26.
6. Bandello F, Parodi MB, Lanzetta P, et al. Diabetic Macular Edema, Coscas G.(Ed.),Macular Edema, Dev.Ophthalmol, Basel, Karger, 2010;47:73-110.
7. Augustin A, Loewenstein A, Kuppermann BD. General Pathophysiology . Macular Edema, Ed. G. Coscas, Karger, 2010:10-26.
8. Browning DJ. Diabetic Macular Edema, Chap 7. *Diabetic Retinopathy, Evidence Based Management*, Springer, 2010:141-202.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photograph-an extension of the modified Airlie house classification, ETDRS Report No. 10. *Ophthalmology* 1991;98:786-806.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS Report Number 11. *Ophthalmology* 1991;98:807-22.
11. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2011;21;10-9.
12. 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.
13. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: What is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008;146:649-55.
14. Chou TH, Wu PC, Kuo JZ, et al. Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye (London)* 2009;23:1360-63.
15. 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.
16. Loewenstein A. Update on corticosteroids for treatment of DME. *Retina Today* 2011;6:68-71.
17. Geroski DH, Edelhauser HF. Transscleral drug delivery for posterior segment disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;52:37-48.
18. Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JJ, et al. Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1893-903.
19. Kato A, Kimura H, Okabe K, et al. Feasibility of drug delivery to the posterior pole of the rabbit eye with an episcleral implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:238-44.
20. Ozdek S, Bahceci UA, Gurelik G, et al. Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications* 2006;20:246-51.
21. Veritti D, Lanzetta P, Perissin L, et al. Posterior juxtasclear infusion of modified triamcinolone acetonide formulation for refractory diabetic macular edema: one-year follow-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2391-7.
22. Abelson MB, Butrus S. Corticosteroids in ophthalmic practice; in Abelson MB, Neufeld AH, Topping TM (eds): *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia, WB Saunders, 1994:1014.
23. Mizuno S, Nishiwaki A, Morita H, et al. Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2831-6.
24. Audren F, Erginay A, Haouchine B et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:624-30.

25. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:200-7.
26. 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;113:1533-8.
27. Desatnik H, Habet-Wilner Z, Alhalel A, et al. The transient efficacy of a single intravitreal triamcinolone acetonide injection for diabetic macular edema. *IMAJ* 2006;8:383-7.
28. Sutter FKP, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment. *Ophthalmology* 2004;111:2044-9.
29. Chieh JJ, Roth D, Liu M, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Retina* 2005;25:828-34.
30. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;1:57-61.
31. Hood PP, Cotter TP, Costello JF, et al. Effect of intravenous corticosteroid on ex vivo leukotriene generation by blood leukocytes of normal and asthmatic patients. *Thorax* 1999;54:1075-82.
32. Sze PY, Iqbal Z. Glucocorticoid actions on synaptic plasma membranes: Modulation of I125 calmodulin binding. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;48:179-86.
33. Gómez-Ulla F, Marticorena J, Alfaro V, et al. Intravitreal triamcinolone in the treatment for diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rev* 2006;1:99-112.
34. Hefferman JT, Futtelman S, Kalina RE. Dexamethasone inhibition of experimental endothelial cell proliferation in retinal venules. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:565-8.
35. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;77:171-80.
36. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R, et al. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982;93:415-7.
37. McCuen BW II, Bessler M, Tano Y, et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-8.
38. Hida T, Chandler D, Arena IE, Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol* 1986;101:190-5.
39. Kivilcim M, Peyman GA, EI-Dessouky ES, et al. Retinal toxicity of triamcinolone acetonide in silicone-filled eyes. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:474-8.
40. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-7.
41. Ciardella AP, Klancnik J, Schihh W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1131-6.
42. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;5:920-7.
43. Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkiliç K, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection as primary treatment for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:543-9.
44. Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA, et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;138:158-60.
45. Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:624-30.
46. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:200-7.
47. 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;113:1533-8.
48. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-9.
49. 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.
50. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
51. 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.
52. 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.
53. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-6.
54. 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.
55. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-98.
56. 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.
57. 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.

58. 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;31:2050-7.
59. Alcon Receives FDA Approval Of TRIESENCETM Injectable Triamcinolone Suspension For Use In Eye Surgery *Medical News Today* 2007.
60. 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.
61. Bakri SJ, Shah A, Falk NS, et al. Intravitreal preservative-free triamcinolone acetonide for the treatment of macular oedema. *Eye* 2005;19:686-8.
62. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;3:336-40.
63. Selim Kocabora M, Kucuksahin H, Gulkilik G, Taskapili M, Yilmazli C, Engin G. Treatment of diabetic macular edema with intravitreal triamcinolone acetonide injection: functional and anatomical outcomes. *J Fr Ophthalmol* 2007;30:32-8.
64. Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, Ball M, Luo W, Simpson JM. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology* 2005;112:139-43.
65. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003;5:791-6.
66. Sutter FK, Gillies MC. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol* 2003;8:972-4.
67. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003;5:686-91.
68. Hsu J. Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:235-9.
69. Driot JY, Novack GD, Rittenhouse KD, et al. Ocular pharmacokinetics of fluocinolone acetonide after Retisert intravitreal implantation in rabbits over a 1-year period. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:269-75.
70. Pearson PA, Comstock TL, Ip M et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118:1580-7.
71. Dugel PU, Elliott HL, Cantrill HL et al. I-Vation™ TA: 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; May 6, 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, Ft Lauderdale*, 2008.
73. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:626-35.
74. Cabrera M, Yeh S, Albini TA. Sustained-release corticosteroid options. *J Ophthalmol* 2014;2014:164692.
75. Campochiaro PA, Nguyen QD, Hafiz G et al. for the FAMOUS Study Group. Aqueous Levels of Fluocinolone Acetonide after Administration of Fluocinolone Acetonide Inserts or Fluocinolone Acetonide Implants. *Ophthalmology* 2013;120:583-7.
76. Kaynak S, Öztürk T, Açıkan D, ve ark. Diyabetik makula ödemi tedavisinde implant uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2013;6:81-6.
77. Boyer D. The pathophysiology of macular edema. *Retina Today* 2011; Suppl:4-7.
78. 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.
79. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004;49:470-90.
80. Lu NZ, Cidiowski JA. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol* 2006;16:301-7.
81. Nehme A, Lobenhofer EK, Stamer WD, et al. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoids receptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics* 2009;2:58.
82. Kuppermann BD. Posurdex implant technology. *Retinal Physician*. September 2007.
83. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1992;110:259-66.
84. 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.
85. Moisseiev E, Regenbogen M, Rabinovitch T, et al. evaluation of pain during intravitreal Ozurdex injections vs. intravitreal bevacizumab injections. *Eye (Lond)* 2014;28:980-5.
86. Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques L, et al. Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012;228:117-22.
87. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS; Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120:1843-51.
88. 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;31:915-23.
89. Guigou S, Hajar C, Parrat E, et al. multicenter Ozurdex assessment for diabetic macular edema: MOZART study. *J Fr Ophthalmol* 2014;37:480-5.
90. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.
91. Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina* 2014;34:719-24