

Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküler Ödemde Steroid Tedavisi

Steroid Therapy in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

Günhal ŞATIRTAV *

* Doçent Doktor, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Geliş Tarihi/Received: 28.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 08.01.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Günhal ŞATIRTAV / Necmettin Erbakan Üniversitesi Göz Hastalıkları AD, S-Blok 3, Kat 42080 Meram / Konya Tel./Phone: +90 532 788 5068 Faks/Fax: +90 332 223 6510 E-posta/E-mail: gunhal@gmail.com ORCID No: 0000-0003-4157-2876

ÖZ

Diyabetik maküler ödem (DMÖ), dünyada diyabetik retinopati hastalarında körlük nedenlerinin başında gelmektedir. Günümüzde diyabetik maküler ödemin tedavi seçeneklerinin arasında fokal/ grid laser fotokoagülasyon, anti vasküler endotelial büyüme faktörlerinin veya steroidlerin intravitreal enjeksiyonu ve vitreoretinal cerrahi sayılabilir. Tedaviye dirençli DMÖ'sü bulunan, anti-VEGF tedavi için kontraendikasyonu olan veya daha az enjeksiyon sayısı tercih edilen hastalarda steroidlerin intravitreal enjeksiyonu iyi bir alternatif ortaya sunmaktadır. Günümüzde deksametazon implantı, fluosinolon implant ve intravitreal triamsinolon olmak üzere üç farklı kortikosteroid preparatı DMÖ için kullanılmaktadır. Bu ilaçların hepsi katarakt progresyonu ve göz içi basınç artışı açısından risk taşımaktadır. Anti-VEGF tedaviye yanıt vermeyen, psödoftalmik, glokom risk profili düşük olan ve kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda uzun etkili intravitreal steroidler ile tedavi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, diyabetik maküler ödem, steroid, triamsinolon asetat, deksametazon, fluosinolon asetat.

ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) is the leading cause of blindness in patients with diabetic retinopathy worldwide. Therapeutic alternatives now include focal/grid laser photocoagulation, vitreo-retinal surgery, and intraocular injection of anti-angiogenic and steroid molecules. In patients with recalcitrant DME, especially in those cases when anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents are contraindicated or a treatment regimen with fewer intravitreal injections is required, intravitreal administration of steroids represents a fundamental alternative. Three intravitreal corticosteroid options for DME treatment are currently available including the dexamethasone delivery system, the fluocinolone acetonide insert, and off-label intravitreal triamcinolone acetonide. All of these drugs are associated with risk of cataract progression and intraocular pressure elevation. In patients unresponsive to anti-VEGF therapy, pseudophakic, at low risk for glaucoma, or who have significant cardiovascular risk, treatment with long-lasting intraocular steroids is suggested.

Keywords: Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, steroid, triamcinolone acetate, dexamethasone, fluocinolone acetate.

GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik maküler ödem (DMÖ), hipergliseminin neden olduğu multifaktoriyel bir hastalıktır. Yüksek glukoz seviyelerinin diyabetik retinopatiye nasıl yol açtığı halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Kronik hiperglisemi; protein C aktivasyonu, aldoz redüktaz yolağı neticesinde poliyol birikimi, ileri glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu ve serbest radikallerin aşırı üretimini de içeren bir dizi biyokimyasal değişikliğe neden olmaktadır. Bu metabolik reaksiyonlar proinflatuar sitokin, kemokin ve diğer inflammatuar medyatörlerin salınmasına ve dolayısıyla lökositlerin göçü ve damar geçirgenliğinin artmasına yol açmaktadır.^[1]

Lökositlerin retinal damar yüzeyinde birikimi anlamına gelen lökostazın, kan retina bariyerinin işlev bozukluğunda er-

ken ve etkili bir rol oynadığı düşünülmektedir.^[2,3] Lökostaz, intrasellüler adhezyon molekülünün (ICAM-1) artmasına ve monosit ve nötrofillerin damar endoteline göçüne neden olur. ICAM-1'in de retinal lökostazın ve damar geçirgenliğinin daha fazla artışına ve kan retina bariyer hasarına yol açtığı gösterilmiştir.^[4] Hayvan çalışmaları, kan ve serumdaki yüksek glukoz seviyelerinin, interlökin 6 (IL6), tümör nekroz faktörü (TNF), lenfotoksin ve siklooksijenaz 2'nin ekspresyonuna yol açtığını göstermektedir.^[5] IL6 ve pigment epiteli kaynaklı faktörün ekspresyonunun diyabetik hastaların vitreusunda anlamlı derecede arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^[6]

DMÖ oluşumuna neden olan artmış damar geçirgenliği, lökosit kaynaklı endotel hücre hasarının yanı sıra, sıkı bağlardaki şekilsel bozukluk sonucu da gelişebilmektedir. Sıkı bağlar kırktan fazla proteinden oluşur ve farklı inflammatuar medyatörler

(vasküler endotelial büyüme faktörü-VEGF, TNF, protein-kinaz-C, IL-1 ve IL-6) bu proteinlerde fosforilasyon ve konformasyon değişikliğine neden olarak kan retina bariyer yıkımına yol açar.^[6]

Farklı inflamatuvar medyatörlerin inhibisyonunun retinal kapiller ağdaki dejenerasyonu sınırladığı görülmüştür ve bu nedenle DR patogeneğinde inflamasyonun rolü ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Glukokortikoidlerin intravitreal uygulanmasının fare retinasında inflamatuvar süreci anlamlı olarak engellediği ve kan retina bariyer fonksiyonunu ICAM-1 ekspresyonunun inhibisyonu neticesinde düzelttiği gösterilmiştir.^[7] DMÖ'lü hastalarda, triamsinolonun ve bevasizumabın intravitreal enjeksiyonu sonrasında inflamatuvar ve anjiyojenik sitokinlerin aköz hümeördeki miktarlarındaki değişimlerinin incelendiği bir çalışmada, triamsinolon enjekte edilen gözlerde IL6, inducible protein 10, monosit kemoatraktan proteini, platelet kaynaklı büyüme faktörü AA ve VEGF'in anlamlı olarak azaldığı gözlenirken, bevasizumab enjekte edilen gözlerde yalnızca VEGF'in azaldığı gösterilmiştir.^[8] Bu durumda, kortikosteroidlerin DMÖ'de kullanımının inflamatuvar kaskadın sadece bir bölümüne etkili olan anti-VEGF tedavisine göre daha anlamlı olduğunun düşünülebileceği belirtilmiştir.^[9]

Mineralokortikoid aktivitesi bulunmayan triamsinolon asetonid (TA), deksametazon implantı ve fluosinolon asetat (FA) olmak üzere intravitreal olarak uygulanabilen üç farklı sentetik kortikosteroid preparatı bulunmaktadır. Glukokortikoid reseptör afinitesi (deksametazon > triamsinolon > fluosinolon), etki süresi (1 ay ile 3 yıl arası) ve lipofilisite (triamsinolon > fluosinolon > deksametazon) açısından birbirlerinden farklı özellik taşırlar. Genel olarak intravitreal uygulandıklarında görece olarak hızlı bir şekilde elimine edilirler; hayvan modellerinde yarılanma ömrünün 2 ile 3 saat arasında olduğu gösterilmiştir. Etki süresinin artırılması amacıyla triamsinolonun kristal yapıdan yavaş salınımı, deksametazon ve fluosinolonun yavaş salınımlı ilaç taşıyıcı sistemine entegrasyonu sağlanmıştır.^[10]

TRİAMSİNOLON ASETONİD

Triamsinolon asetonidin inatçı DMÖ'de etkinliğini gösteren ilk çalışma 2001 yılında yayınlanmıştır (10). TA intravitreal enjeksiyon sonrası 3 ay sürece klinik olarak aktivite gösterir ve vitrektomize gözlerden daha hızlı elimine olur. Ülkemizde bulunmayan prezervansız tek doz formu (Triesence; Alcon Laboratuvarları, Fort Worth, Texas, ABD) Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından vitrektomi sırasında vitreusun boyanması ve bazı inflamatuvar arka segment hastalıkları için onaylanmıştır.^[11]

Diabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (Diabetik Retinopathy Clinical Research Network- DRCR.net) Protokol B çalışması, DMÖ'de TA'nın rolünün belirlenmesinde önemli bir adım olmuştur. Bu çok merkezli çalışmada, 1 ve 4 mg TA'nın etkinliği ve güvenliği fokal ve grid laser fotokoagülasyonu ile karşılaştırılmış ve 693 hastanın 840 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarda 4 ay aralıklarla tedavi uygulanmıştır. Dördüncü ayda, 4 mg TA uygulanan grupta en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) daha iyi bulunurken, birinci yıl sonunda gruplar arasında EDGK açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Onaltıncı ay ve ikinci yılda EDGK'nın laser grubunda TA gruplarına göre anlamlı olarak daha iyi olduğu izlenmiştir.

TA gruplarında hastaların çoğunda katarakt geliştiği rapor edilmiştir. Başlangıçta fakik olan hastaların TA gruplarında %23'üne ve laser grubunda %13'üne katarakt ameliyatı uygulanmıştır. Ayrıca 4 mg ve 1 mg TA uygulanan gruplarda sırasıyla % 40 ve %20 hastada ve laser grubunda %10 hastada göz içi basınç artışı ile ilgili komplikasyon izlenmiştir.^[12]

DRCR.net Protokol I, TA'nın DMÖ'de etkinliğini ranibizumab ve laser ile karşılaştıran bir başka çalışmadır. Bu bağımsız, randomize, çok merkezli ve kontrollü klinik çalışmada foveayı tutan DMÖ' sü bulunan 691 hastanın 854 gözü; sham enjeksiyonu+ erken laser, 0,5 mg ranibizumab+ erken laser, 0,5 mg ranibizumab+ geç laser ve 4 mg TA+ erken laser gruplarına randomize edilmiştir. Birinci yıl sonunda, TA+ laser uygulanan grupta EDGK'da 4 harflik artış izlenirken, laser grubunda 3 harf, ranibizumab+ laser uygulanan grupların ikisinde de 9'ar harf artış izlenmiştir. Göz içi basıncı artışı ile ilgili komplikasyonlar TA uygulanan hastaların %50' sinde, ranibizumab gruplarının %9'unda ve laser grubunun %11'inde rapor edilmiştir. TA grubu hastalarının %59'una, laser hastalarının %14'üne ve ranibizumab hastalarının %14'üne iki yıllık takip süresinde katarakt ameliyatı uygulanmıştır.^[13]

Bu çalışmalarda TA kohortunda morfolojik ve fonksiyonel sonuçlarda ortaya çıkan suboptimal düzelme, çalışma popülasyonunda ortaya çıkan katarakt ve göz içi basıncı artışı ile ilgili sorunlar ile ilişkilendirilmiştir (13). Bu nedenle, tedavi komplikasyonlarının azaltılması için daha düşük doz kortikosteroid salınımı yapan implantlar geliştirilmiştir.

DEKSAMETAZON

Deksametazon TA'dan 5 kat daha potent etki gösteren ve retinal toksisitesi daha düşük olduğu gösterilmiş bir ajandır.

İnflamasyonun in vitro supresyonu, ödemin, fibrin depozitinin, kapiller geçirgenlik artışının ve fagositik migrasyonun inhibisyonundaki etkinliği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Deksametazon arka segmente, 20 gauge transskleral insizyon ile girilen yavaş salınımlı intravitreal implant (DEX implant 0.7 mg; Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, USA) yardımı ile ulaştırılmaktadır. İlacın sabit salınımı, retinada ve vitreusta yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına ve sistemik dolaşıma daha düşük miktarda emilimine neden olarak sistemik yan etki riskinin düşmesini sağlamaktadır. Ayrıca, farmakokinetik çalışmalarda vitrektomize gözlerde anti-VEGF ilaçlarla karşılaştırıldığında deksametazon implantın daha uzun süre etkili olduğu gösterilmiştir.^[14]

Deksametazonun DMÖ'deki etkinliğinin gösterildiği ilk çalışma DM, santral retinal ven okluzyonu, üveit ve katarakt ameliyatı sonrasında görülen farklı maküler ödem çeşitleri olan 315 hastanın dahil edildiği bir faz II çalışmasıdır.^[15] DMÖ'de deksametazonun 350 µg ve 700 µg olmak üzere iki dozunun sham ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise tedavi etkinliğinin zirve yaptığı üçüncü ay sonunda yalnızca 700 µg deksametazonun harf kazanımı açısından sham grubundan anlamlı oranda etkili olduğu gösterilmiştir. Altıncı ayda, deksametazon grubunda kontrol grubuna kıyasla maküler kalınlık ve retinal damar geçirgenliği açısından anlamlı oranda iyileşme olduğu rapor edilmiştir.^[16]

Randomize, kontrollü, çok merkezli klinik bir çalışma olan PLACID çalışması, DMÖ'de deksametazon implantının etkin-

liğinin ve güvenliğinin gösterildiği 253 hastanın dahil edildiği bir çalışmadır. Hastalar 0,7 mg Ozurdex ve 1 ay sonra laser tedavisi veya laser monoterapisi veya sham gruplarına randomize edilmiştir. Birinci yılda gruplar arasında harf kazanımı açısından fark izlenmezken, >10 harf kazanımı olan hasta oranı birinci ay ve dokuzuncu aylarda Ozurdex ve laser tedavisi alan grupta diğer gruplara kıyasla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (sırasıyla birinci ayda %31,7/ %11 ve dokuzuncu ayda %31,7/ %17,3). Göz içi basınç artışı Ozurdex ve laser uygulanan grupta diğer gruplara kıyasla daha sık izlenmiştir. Fakat göz içi basınç artışı nedeniyle hiçbir hastada cerrahiye gerek duyulmamıştır. Fakik hastalarda katarakt ile ilgili yan etkiler Ozurdex ve laser grubunda (%22,2), laser monoterapi grubuna (%9,5) kıyasla daha fazla izlenmiştir.^[17]

DMÖ'de Ozurdex'in etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği en önemli çalışmalar 3 yılı aşkın süre devam eden ve 2 paralel kolda ilerlemiş olan randomize, çok merkezli, çift kör MEAD faz III çalışmalarıdır. Çalışmaya 1048 diyabetik hasta dahil edilmiş ve 1:1:1 oranında 0,7 mg deksametazon, 0,35 mg deksametazon ve sham gruplarına randomize edilmiştir. Hastalar en az 6 ay aralıklarla tedavi görmüşlerdir. Steroid tedavisi alan hasta gruplarında >15 harf kazanımı sham grubuna göre daha fazla olmuştur (0,7 mg deksametazon grubunda %22,2, 0,35 mg deksametazon grubunda %18,4, sham grubunda %12,0; p= 0,018). Santral maküler kalınlık ölçümlerindeki azalma deksametazon gruplarında (0,7 mg ve 0,35 mg için sırasıyla -111,6 µm ve -107,9 µm) sham grubuna (-41,9 µm, p< 0,001) kıyasla daha fazla olmuştur. Steroid tedavisi uygulanan gruplardaki hastaların yaklaşık üçte birinde göz içi basıncında tedavi gerektirecek yükselme olmuş, bunlardan ikisine glom cerrahisi uygulanmıştır. Göz içi basınçları benzer intervallerde yükselmiş ve her enjeksiyondan sonra altıncı ayda başlangıç düzeyine düşmüştür. Göz içi basınç artış miktarlarının tekrarlayan enjeksiyonlarda artmadığı izlenmiştir. Bu da deksametazon implantının göz içi basınç artışına kümülatif bir etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.^[18]

DR'de vitrektomi, hem oksijenin retinaya ulaştırılması ve DMÖ'ye neden olan inflamatuvar medyatörlerin ortamdan uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Fakat bu işlemin istenmeyen bir etkisi de takip eden intravitreal farmakolojik tedavilerin etkinliğinin azalması olmaktadır. Deksametazon intravitreal implant uygulaması tedavisi güç olan vitrektomize gözlerde hem görsel hem de anatomik açıdan istatistiksel ve klinik olarak iyileşme sağladığı gösterilmiştir. CHAMPLAIN çalışması prospektif, randomize, çok merkezli, açık etiketli, 26 hafta süren bir çalışmadır. Çalışmaya, tedaviye dirençli DMÖ' sü bulunan, pars plana vitrektomi (PPV) uygulanmış 55 hasta dahil edilmiş ve bu gözlerle tek doz Ozurdex implantasyonu uygulanmıştır. Başlangıca göre ortalama EDGK'de, 8. haftada 6 harf, 26. haftada 3 harf artış rapor edilmiştir. Sekizinci haftada hastaların %30,4'ünde >10 harf kazanımı olmuştur. Hastaların %16'sında göz içi basıncında artış izlenmiş, hiçbir hastada glom cerrahisine gereksinim duyulmamıştır. Katarakt progresyonu hastaların %17'sinde görülmüş, bunlardan birine katarakt cerrahisi yapılmıştır.^[19] Vitrektomize gözlerde intravitreal Ozurdex tedavisi uygulanırken, steroid implantının aniden retinaya saplanabileceği, retinal hemorajiye ve/veya maküla hasarına neden olabilmesi nedeniyle dikkatli olunması gerektiği akılda tutulmalıdır.^[20]

DR'ye bağlı proliferatif vitreoretinopati (PVR) nedeniyle yapılan vitrektomi işlemi sonrası Ozurdex implantasyonunun işlemin anatomik ve görsel sonuçları üzerine olan etkisinin incelenmesi için yapılan bir araştırmada, PPV uygulanmış ve silikon yağı implantasyonu yapılmış 140 hasta dahil edilmiştir. PPV sırasında ve silikon yağının alınması sırasında Ozurdex implantasyonu uygulanan gözlerde kontrollere göre anatomik düzelme ve PVR nüksü açısından fark izlenmezken, postoperatif kistoid maküler ödemde anlamlı oranda azalma görülmüştür.^[21]

BEVORDEX çalışmasında DMÖ'lü hastalarda bevasizumab ve deksametazon implantı birebir olarak karşılaştırılmıştır. On iki ay süren çalışmaya 61 hastanın 88 gözü dahil edilmiştir. Prore-nata (PRN) takip protokolüne uygun olarak 42 göze 4 haftaya kadar aralıklarla bevasizumab uygulanırken, 46 göze 16 haftaya kadar aralıklarla deksametazon implantı yapılmıştır. EDGK'da 10 logMAR harfi artış görülen hasta oranı iki grupta aynı izlenirken bevasizumab uygulanan gözlerde ortalama 8,9 enjeksiyon, diğer gözlerde ortalama 2,7 enjeksiyon gerekmiştir.^[22]

DMÖ'nün yetersiz klerensinin, sert eksuda oluşumuna neden olduğu ve santral yerleşimli sert eksudaların santral görme kaybının en önemli sebeplerinden biri olduğu bilinmektedir. BEVORDEX çalışmasının verilerinin retrospektif analizinde, deksametazon ve bevasizumab ile tedavi edilmiş gözlerde 12. ve 24. aylarda maküler sert eksudalarda anlamlı derecede bir azalma olduğu görülmüştür. Dexametazon uygulanan gözlerde 12. ayda bevasizumab uygulanan gözlerle göre makula merkeze yakın sert eksudaların daha hızlı temizlendiği izlenmiş olsa da aradaki fark 24. ayda ortadan kalkmıştır. Hiçbir gözde fovea merkezde sert eksuda oluşumu izlenmemiştir.^[23]

Diyabetik maküler ödemi bulunan hastalarda Ozurdex 0,7 mg kullanımı 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından onaylanmıştır. EMA da psödo-fak hastalarda ve steroid dışındaki tedavilere cevapsız olan veya bu tedavilerin kullanımı uygun olmayan hastalarda Ozurdex tedavisine izin vermiştir. İmplant kortikosteroidin vitreusa 6 ay içinde salınmasına izin verir.^[24] Bu nedenle Avrupa'da resmi olarak 6 ay aralıklarla kullanımı önerilir ve iki göze aynı gün enjeksiyon önerilmez. Yeni çalışma sonuçları tekrarlayan tedavilerde daha kısa intervallerin kullanımını destekler niteliktedir. Retrospektif gerçek yaşam çalışması olan CHROME çalışmasında tekrar enjeksiyon ortalama süreleri 2,3- 4,9 ay arasında rapor edilmiştir.^[25]

Ozurdex implantasyonunu kesin kontraendikasyonları, kontrol altına alınamayan glom varlığı, lokal enfeksiyon ve ön kamara ile olan bağlantı olarak sayılabilmektedir. Sifiliz, tüberküloz veya diğer enfektif korioretinopatiler için risk faktörü bulunan hastalar intravitreal steroid tedavisi öncesinde bunlar açısından araştırılmalıdır.^[26]

FLUOSİNOLON ASETONİD

Son olarak biyolojik olarak ayrışma özelliği olmayan, fluosinolon asetonidin (FA) sabit salınımına izin veren bir implant (Iluvien, Alimera Sciences, GA, USA) geliştirilmiştir. Bu implant vitreus boşluğuna 25 gauge enjektörle yerleştirilir ve 36 aya kadar etkinliği devam edebilmektedir.^[27]

FAME Çalışma Grubu, fluosinolon asetonidin intravitreal uygulanmasının uzun dönem etkinliğinin ve güvenliğinin değerlendirildiği bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada FA'nın 0,2 µg/ gün ve 0,5 µg/gün salınım yapan iki implantı ile

sham implantı karşılaştırılmıştır. EDGK'ye bakıldığında 24 ay ve 36 aylık takip sonunda FA uygulanan gruplarda sham grubuna göre anlamlı oranda daha fazla artış görülmüştür.

EDGK'de 15 harf ve üzeri kazanım ikinci yılda düşük doz FA grubunda %27,8 hastada, yüksek doz FA grubunda %28,6 ve sham grubunda %16,2 hastada saptanmıştır. Otuz altı haftalık takip sonunda FA gruplarında glokom cerrahisi oranı (%7,6/ %3,7) sham grubuna (%0,5) göre daha yüksek bulunmuştur. Katarakt cerrahisi ihtiyacı FA gruplarında %50,9 ve %41,1 olarak bulunurken, sham grubunda bu oran %7 olarak saptanmıştır.^[28]

Son olarak Cunta-Vaz ve arkadaşları, FA 0,2µg/gün ile tedavi edilen hastalarda 15 harf ve üstü kazanım görülen hasta oranının kronik DMÖ'lü hastalarda akut DMÖ'lü hastalara göre daha fazla olduğunu göstermiştir (sırasıyla %34 ve %13,4; p< 0,001). Kronik DMÖ'lü hastalardaki bu sonuçlarının hastaların başlangıç oküler özellikleri, değişen anatomik değerleri veya tekrarlayan tedavi rejiminden bağımsız olduğu görülmüştür.^[29]

Gerçek yaşam verileri inatçı ve vitrektomize DMÖ hastalarında da FA etkinliği ve güvenliğini göstermiştir.^[30,31]

Iluvien'in 0,19 mg dozu, daha önce kortikosteroidler ile tedavi edilmiş ve göz içi basıncında anlamlı artış görülmemiş DMÖ hastaları için 2014 yılında FDA onayı almıştır. Avrupada resmi uygulamaya göre tekrarlayan dozların en az bir yıl arayla uygulanmasını önerir ve iki göze aynı anda uygulanması önerilmez. İlaç ülkemizde bulunmamaktadır.^[27]

Geçtiğimiz aylarda Avrupa Retina Uzmanları Topluluğu (European Society of Retina Specialists-EURETINA) tarafından yayınlanan DMÖ tedavi kılavuzunda steroid tedavisi için belirli öneriler getirilmiştir. Bu kılavuzda, günümüze kadar yapılmış çalışmalar ışığında steroidlerin DMÖ tedavisinde önemli bir yerinin olduğu fakat daha çok ikinci tercih konumunda olduğu belirtilmiştir. Anti- VEGF enjeksiyonu ile tedavi edilmiş fakat cevap alınamamış (3-6 enjeksiyon) hastalarda steroid tedavisine geçilebileceği söylenmiştir. Major kardiyovasküler hastalık hikayesi olan hastaların tüm büyük anti-VEGF çalışmalarından dışlanması sebebiyle bu hastalarda steroidin ilk tercih olarak düşünülebileceği belirtilmiştir. Bu ilaçların ilk tercih olarak düşünülebileceği bir başka grup hasta da, ilk 6 ay için aylık enjeksiyon veya kontrol için gelmeye gönüllü olmayan hastalar olduğu söylenmiştir. Bu hastalarda deksametazon implantın ilk kullanılacak ilaç olması gerektiği ve fluosinolon asetonidin diğer tedavilere cevap vermeyen kronik maküler ödemli hastalarda düşünülmesi gerektiği şeklinde yorum yapılmıştır. Triamsinolon için ruhsat bulunmaması ve göz içi basıncında daha fazla artışa neden olması sebebiyle ancak diğer ruhsatlı ilaçları temin edemeyen hastalarda tercih edilmesi önerilmiştir. Steroid tedavisi için psödo-fakik hastaların tercih edilmesi, fakik hastalarda da katarakt riski hakkında bilginin mutlaka verilmesi ve göz içi basıncının tüm hastalarda yakın izlemi önerilmiştir. Ödemin devam etmesi veya görme düzeyinin düşmesi durumunda tekrarlayan tedavilerin deksametazon için 6 ay, FA için 1 yıl civarında düşünülmesi gerektiği söylenmiştir.^[32]

SONUÇ

Sonuç olarak, fokal/ grid fotokoagülasyon tedavisinin düşük başarı oranı DMÖ'de antianjiyojenik ve antiinflamatuvar ilaçların intravitreal kullanımı gibi farklı tedavi alternatiflerine

yöneltilmiştir. Özellikle kronik DMÖ hastalarında VEGF hariçinde diğer inflamatuvar medyatörlerin kilit rollerinin bulunması sebebiyle antiVEGF enjeksiyonuna yanıtız hastalarda intravitreal steroidler iyi bir tedavi alternatifi oluşturmaktadır. Dekametazon implantı, fluosinolon implant ve triamsinolon asetatın intravitreal enjeksiyonu katarakt progresyonu ve glokom açısından risk taşıyor olsalar da, sistemik güvenlik profillerinin iyi olması nedeniyle dirençli DMÖ vakalarında, kardiyovasküler risk profili yüksek olan hastalarda ve daha az enjeksiyon sayısı tercih edilen durumlarda önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011;30(5):343-358.
2. Leal EC, Manivannan A, Hosoya K, Terasaki T, Cunha-Vaz J, Ambrosio AF, et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(11): 5257-5265.
3. Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001;158(1):147-52.
4. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC: Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci* 2014; 4: 27.
5. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010; 59(5): 1244-1253.
6. Gonzalez-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE: Tight junction proteins. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 81(1): 1-44.
7. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(4): 1440-1444.
8. Sohn HJ, Han DH, Kim IT, Oh IK, Kim KH, Lee DY, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(4): 686-694.
9. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
10. Jonas JB, Söfker A: Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(3): 425-427.
11. Dyer D, Callanan D, Bochow T, Abraham P, Lambert HM, Lee SY, et al. Clinical evaluation of the safety and efficacy of preservative-free triamcinolone (trienesce [triamcinolone acetate injectable suspension] 40 mg/ml) for visualization during pars plana vitrectomy. *Retina*. 2009;29(1):38-45.
12. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, Flaxel CJ, Kim JE, Friedman SM, et al: A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina* 2008; 28(7): 919-930.
13. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al: Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1064-1077.e1035.
14. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):80-6
15. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):309-17.
16. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in pa-

tients with diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 2010;128(3):289-96.

17. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al: Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology 2013; 120(9): 1843-1851.

18. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, 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(10):1904-14.

19. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY: Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. Retina 2011; 31(5): 915-923.

20. Casati S, Bruni E, Marchini G. Retinal and vitreous hemorrhage after traumatic impact of dexamethasone implant in a vitrectomized eye. Eur J Ophthalmol. 2016 Apr 12;26(3): e55-7.

21. Banerjee PJ, Quartilho A, Bunce C, Xing W, Zvobgo TM, Harris N, et al. Slow-Release Dexamethasone in Proliferative Vitreoretinopathy: A Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial. Ophthalmology. 2017;124(6):757-767.

22. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. Ophthalmology. 2014;121(12):2473-81.

23. Mehta H, Fraser-Bell S, Yeung A, Campain A, Lim LL, Quin GJ, et al. Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: data from the BEVORDEX randomised clinical trial. Br J Ophthalmol. 2016;100(7):1000-1004.

24. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci

2011; 52(1): 80-86.

25. Lam WC, Albani DA, Yoganathan P, Chen JC, Kherani A, Maberley DA, et al: Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study. Clin Ophthalmol 2015; 9: 1255-1268.

26. Lattanzio R, Cicinelli MV, Bandello F. Intravitreal Steroids in Diabetic Macular Edema. Dev Ophthalmol. 2017;60:78-90.

27. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J et al: Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2012; 119(10): 2125-2132.

28. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG et al; FAME Study Group: Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011; 118(4): 626-635.e2.

29. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz FG et al: Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. Ophthalmology 2014; 121(10): 1892-1903.

30. Elaraoud I, Andreatta W, Kidess A, Bhatnagar A, Tsaloumas M, Quhill F, et al: Use of flucinolone acetonide for patients with diabetic macular oedema: patient selection criteria and early outcomes in real world setting. BMC Ophthalmol 2016; 16: 3.

31. Kumar A, Alfahad Q, Mitra A, Elsherbiny S, Lip PL: Intravitreal fluocinolone acetonide (Iluvien) for treatment of refractory diabetic macular oedema in vitrectomised eyes. Eye (Lond) 2016; 30(5): 763-764.

32. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017;237(4):185-222.



Doç. Dr. Günhal ŞATIRTAV

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2000 yılında mezun oldu. Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2005 yılında göz hastalıkları ihtisasını tamamladı. 2005-2011 yılları arasında Ankara'da farklı özel hastanelerde görev yaptı. 2012 yılında halen çalışmakta olduğu Necmettin Erbakan Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na yardımcı doçent olarak başladı. 2016'da doçent ünvanını aldı.