

DERLEME REVIEW

Diyabetik Makula Ödeminde Anti-VEGF'e Yanıtsızlık, Tedaviye Direnç, İlaç Değişimleri ve Kombine Tedaviler

Anti-VEGF Deficiency, Treatment Resistance, Pharmaceutical Changes and Combined Treatments in Diabetic Macular Edema

Sema ORUÇ DÜNDAR *, Harun ÇAKMAK **

* Profesör Doktor, Adnan Menderes Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

** Doçent Doktor, Adnan Menderes Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 11.12.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sema ORUÇ DÜNDAR / Adnan Menderes Üniversitesi, Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı / Aydın Tel./Phone: +90 444 1 256 E-posta/E-mail: orucs@yahoo.com ORCID No: 00000-0002-7876-6466

ÖZ

Diyabetik retinopati, günümüzde gelişmiş ülkelerde körlüğün en önemli nedenidir. Görme bozukluğunun en önemli nedeni diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve proliferatif retinopatiye bağlı komplikasyonlardır. Santrali tutan DMÖ'de ilk tedavi seçeneği intravitreal anti-VEGF ajanlardır. Anti-VEGF ajanlara rağmen bazı olgular anti-VEGF ajanlara yanıtsız (persistan) kalmaktadır. Bu derlemede DMÖ'de anti-VEGF tedaviye yanıtsızlık, ilaç değişimleri ve kombine tedaviler ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, ödem, tedaviye yanıtsızlık, kombine tedavi.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy is the most important cause of blindness in developed countries today. The most important cause of visual impairment is complications related to diabetic macular edema (DME) and proliferative retinopathy. Intravitreal anti-VEGF agents are the first treatment option for central involvement diabetic macular edema (DME). Despite anti-VEGF agents, some cases are refractory (persistent) to multiple anti-VEGF treatments. In this review, unresponsiveness to anti-VEGF treatment, switch and combination therapy in DME are mentioned.

Keywords: Diabetes, edema, unresponsiveness to treatment, combination therapy.

GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR), günümüzde gelişmiş toplumlar- da körlüğün en önemli nedenidir. Görme bozukluğunun en önemli nedeni diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve proliferatif retinopatiye bağlı komplikasyonlardır.^[1] Bu derlemede DMÖ'de anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ajanlara yanıtsızlık, tedaviye direnç, ilaç değişimleri ve kombine tedaviler gözden geçirilecektir.

Diyabetes Mellitus (DM) insülin yokluğu veya insülin eksikliğine bağlı hiperglisemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır.^[1] DM insidansı %1.5-2.5 arasında bildirilmektedir ve bu oran her geçen gün artmaktadır. DM'li olguların sayısının 2035 yılında 595 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir.^[2] DM'nin mikrovasküler komplikasyonları (retinopati, nefropati ve nöropati) diyabete bağlı mortalite ve morbiditenin en önemi nedenlerindendir.^[3]

DR; DM'de en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. DM prevelansının artmasıyla orantılı olarak DR ve DMÖ görülen olgu sayısı da artmaktadır.^[4] DMÖ, erişkinlerde görme kaybına neden olan diyabetin en önemli komplikasyonlarının-

dandır. DM tipi, süresi, hastanın tanı sırasındaki yaşı, hastaya uygulanan tedavi DMÖ prevelansında rol oynamaktadır.^[5-7]

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) çalışması yayınlandıktan sonra DMÖ'nün klasik tedavisi fokal/grid laser fotokoagülasyon olmuştur.^[8] Laser tedavisi görme kaybı riskini azaltır ve görmeyi aynı seviyede tutmaya yardım eder ancak bu düzelmenin istenilen düzeylerde olmadığı bilinmektedir. Retinal laser fotokoagülasyonun yararlı etkilerinin yanı sıra görmeye azalma, görme alanında daralma, kontrast hassasiyetinde daralma, lens, iris, kornea ve retinada termal hasar oluşumu, koroid dekolmanı gibi yan etkileri de olabilmektedir.^[9-11] Bu nedenle laser fotokoagülasyon yanısıra alternatif tedavi yöntemleri araştırılmıştır.

Yüksek kan glukoz değerleri kanın retinaya ulaşımını sağlayan küçük kapillerlerde hasara neden olmaktadır. Erken dönemde kapiller perfüzyonunda rol oynayan perisitlerde hasar meydana gelmekte ve bunun sonucunda mikroanevrizmalar meydana gelmekte, retinal kan akım regülasyonu bozulmaktadır.^[12,13] Endotel hücrelerindeki hasar kan-retina bariyerinin bozulmasına ve hücre dışı sıvısının makulada birikimine neden olmaktadır. Diyabet; retinal damarlar başta olmak üzere reti-

nanın tüm hücrelerini etkilemektedir. Kronik hiperglisemiyle birlikte retinal mikrovasküler hasar, kapiller perfüzyon bozukluğu, retinal iskemi, başta VEGF olmak üzere anjiyogenik faktörlerin ortamda salınmasına ve buna bağlı hasarların oluşmasına neden olmaktadır.^[14,15] Patolojik neovaskülarizasyonda ve aynı zamanda vasküler geçirgenliğin artmasında VEGF ana rol oynamaktadır.^[15] Bu nedenle son yıllarda anti-VEGF tedavi rejimleri üzerine odaklanılmıştır. Oftalmolojide ilk kullanılan anti-VEGF ajan pegaptanib'tir. Daha sonra ranibizumab, bevacuzimab (off label) ve en son olarak da 2014 yılında aflibercept DMÖ için FDA onayı olarak oftalmolojide kullanılmaya başlanmıştır.

ANTI-VEGF AJANLARI KARŞILAŞTIRMA

Yapılan birçok çalışmada santrali tutan DMÖ'de intravitreal anti-VEGF tedavinin klasik laser fotokoagülasyon tedavisine göre anlamlı derecede üstünlük sağladığı gösterilmiştir.^[16-18] Anti-VEGF ajanların birbirleriyle karşılaştırıldıkları çoğu çalışma ise olgu sayısının az olduğu, randomize olmayan çalışmalardır.

DMÖ tedavisinde kullanılan güncel anti-VEGF ajanların birbiri karşılaştırıldığı çalışma protokol T çalışmasıdır. Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı'nın (DRCR.net) düzenlediği; santrali tutan DMÖ olan hastalarda bevacuzimab, ranibizumab ve aflibercept'in etkinliklerinin karşılaştırıldığı Protokol T çalışmasına 660 hasta dahil edilmiştir. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri 20/320 ile 20/32 arasındadır. Hastalar 1:1:1 oranında randomize edilerek bir gruba aflibercept (2.0mg), diğer gruba bevacuzimab (1.25mg) ve diğer gruba ise ranibizumab (0.3mg) intravitreal enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastalar ilk yıl 4 haftada bir muayene edilirken, ikinci yıl hastanın durumuna göre 4 ila 16 haftada bir muayene edilmiştir.^[19]

Protokol T çalışmasının birinci yıl sonuçlarında; görme kazanımı aflibercept grubunda +13.3 harf, ranibizumab grubunda +11.2 harf ve bevacuzimab grubunda ise +9.7 harf olarak bulunmuştur. Birinci yıl sonunda; aflibercept ile bevacuzimab ($p<0.001$) ve aflibercept ile ranibizumab ($p=0.03$) arasında ortalama harf kazanımı açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Başlangıç görme keskinliği 20/32-20/40 arasında olan hastalarda ortalama harf kazanımı aflibercept grubunda +8 harf, ranibizumab grubunda +8.3 harf ve bevacuzimab grubunda ise +7.5 harf olarak saptanmıştır. Görme keskinliği 20/50 veya daha aşağısı olanlar değerlendirildiğinde; ortalama harf kazanımı aflibercept grubunda +18.9 harf, ranibizumab grubunda +14.2 harf ve bevacuzimab grubunda +11.8 harf olarak bulunmuştur. Aflibercept ile bevacuzimab ($p<0.001$) ve aflibercept ile ranibizumab ($p=0.003$) arasında ortalama harf kazanımı açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Birinci yıl sonuçlarına göre aflibercept, ranibizumab ve bevacuzimab santrali tutan ve görme bozukluğuna yol açan DMÖ tedavisinde etkilidir. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda her üç ajanla da görme keskinliğinde kazanımı açısından fark yoktur. Başlangıç görme keskinliği daha kötü olanlarda aflibercept görmeyi iyileştirilmesinde diğer iki ajandan daha etkilidir.

Protokol T çalışmasının yeni yayınlanan ikinci yıl sonuçlarında ise; görme kazanımı aflibercept grubunda +12.8 harf, ra-

nibizumab grubunda +12.3 harf ve bevacuzimab grubunda ise +10 harf olarak bulunmuştur. İkinci yıl sonunda; ortalama harf kazanımı açısından aflibercept ile bevacuzimab ($p=0.02$) arasında aflibercept lehine anlamlı fark var iken; ranibizumab ile bevacuzimab ($p=0.18$) ve ranibizumab ile aflibercept ($p=0.18$) arasında fark saptanmamıştır. Başlangıç görme keskinliği 20/50 veya daha aşağısı olanlar değerlendirildiğinde; ortalama harf kazanımı aflibercept grubunda +18.1 harf, ranibizumab grubunda +16.1 harf ve bevacuzimab grubunda +13.3 harf olarak bulunmuştur.

Aflibercept grubu daha az lasere ihtiyaç göstermiştir. İkinci yıl sonuçlarına göre aflibercept, ranibizumab ve bevacuzimabla azalan enjeksiyon sayısı ve görme kazanımı izlenmiştir. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda görme kazanımları benzerdir. Başlangıç görme keskinliği kötü olanlarda aflibercept görmeyi iyileştirilmesinde bevacuzimabdan daha etkilidir ancak ranibizumabla benzerdir.^[20]

PERSİSTAN DMÖ'DE ANTI-VEGF AJANLARIN DEĞİŞİMİ (SWITCH)

Anti-VEGF ajanların kullanımına rağmen bazı vakalar anti-VEGF ajanlara yanıtızsız kalmaktadır ve refrakter veya persistan DMÖ olarak adlandırılmaktadır. Genel kabul gören bir tanımlama olmamasına rağmen persistan DMÖ; en az 6 ay boyunca aylık anti-VEGF ajan uygulanmasına rağmen görmede azalma ve optik koherens tomografi (OKT)'de santral retina kalınlığının 250µm üzerinde olması olarak tanımlanabilir.

DRCR protokol I çalışmasında 2. yılda aylık ranibizumab uygulanan iki grupta %40'tan daha fazla oranda santral retina kalınlığının (SRK) 250µm üzerinde olduğu, %50 oranında da 2. yılın sonunda 10 harf veya daha fazla harf kazanımının olmadığı gözlemlenmiştir.^[21]

DRCR protokol T çalışmasının 1. yıl sonunda persistan DMÖ; ranibizumab grubunda %42, bevacuzimab grubunda %64 ve aflibercept grubunda %34 olarak bulunmuştur.^[22] RISE/RIDE çalışmalarında 2. yılın sonunda ranibizumab uygulanan grupta %26 persistan DMÖ tespit edilirken, 3. yılın sonunda sırasıyla %30 ve %43 oranında 10 harf ve üzerinde harf kazanımı elde edilememiştir.^[23]

Anti-VEGF ajanlar arasında moleküler farklılıkların olması nedeni ile tedaviye yanıtızsız veya dirençli vakalarda tedaviye diğer bir ajanla devam etmek düşünülebilir. Günümüze kadar, persistan DMÖ'de tedavi seçeneklerini karşılaştıran randomize, prospektif çalışmalar yayınlanmamıştır ancak diğer çalışmalar yol gösterici olabilir.

REEF çalışması; prospektif, randomize olmayan bir çalışmadır. Bu çalışmada DMÖ nedeniyle en az 2 defa (ortalama 4.7 enjeksiyon) 1.25mg intravitreal bevacuzimab enjeksiyonu uygulanmasına rağmen SRK'nın >300µm olduğu toplam 43 hastaya, 3 ay boyunca aylık 0.5mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır.^[24] Üçüncü ay sonunda 6.4 harf kazanımı olmuşken, 6. ay sonunda 8.8 harf kazanımı meydana gelmiştir. SRK'da ise 3.ayda -113µm azalma meydana gelirken 6. ayın sonunda -165µm azalma meydana gelmiştir.

DMÖ nedeniyle daha önceden laser tedavisi, intravitreal bevacuzimab ve/veya intravitreal triamsinolon gibi tedaviler ortalama 5.1 kez uygulanan toplam 33 gözde ranibizumab tedavisine geçilmiş ve 48 haftalık takip boyunca ortalama 7 defa

ranibizumab enjeksiyonu uygulanmıştır. Kırksekiz haftanın sonunda SRK'nın 384µm'den 335µm'ye düştüğü ve görme keskinliğinin de 20/100'den 20/90'a iyileştiği görülmüştür.^[25]

Bahrami ve ark. ise çalışmalarına son 6 ay boyunca en az 4 defa intravitreal bevacizumab uygulanmasına rağmen SRK'nın >300µm olduğu toplam 43 DMÖ hastasını dahil etmişlerdir. Aflibercept 5 yükleme dozunda aylık olarak uygulanmış ve daha sonra tedaviye iki ayda bir devam edilmiştir. Yirmi dört hafta sonunda SRK 417 ±91 µm'den 380±102 µm'ye düşmüştür (p<0.05). En iyi görme keskinliği başlangıçta 67.8±10.3 harf iken 24. hafta sonunda 71±10.1 harf olarak bulunmuştur (p<0.05).^[26]

Lim ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada ise bevacizumab veya ranibizumab tedavisine rağmen (ortalama 6 enjeksiyon) tedavide yanıtızsızlık olan toplam 21 DMÖ'lü göze 5 aylık süre zarfında ortalama 3 aflibercept enjeksiyonu uygulanmıştır. İlk enjeksiyon sonrasında SRK'nın 453 µm'de 363µm'ye azaldığı gözlemlenirken, son vizitte SRK'nın 324 µm'ye kadar azaldığı tespit edilmiştir. En iyi görme keskinlikleri ise başlangıçta 0.42 logMAR iken son vizitte 0.37 logMAR'a yükselmiştir.^[27]

DMÖ'DE KORTİKOSTEROİD AJANLAR

DMÖ patofizyolojisinde VEGF artışı ana etken olarak görünmekle birlikte; pekçok inflamatuvar sitokin ve prostaglandinler de DMÖ oluşum mekanizmasında rol almaktadır. Kortikosteroid ajanlar VEGF salınımını ve vasküler geçirgenliği azaltırken lizozomal membranları ve kan-retina bariyerini stabilize ederler. Bu nedenle DMÖ tedavisinde kortikosteroid ajanlar kullanılmaktadır.^[28] Intravitreal Dexametazon implant 0.7mg (DEX implant) (Ozurdex;Allergan plc, Dublin,İreland) FDA tarafından 2014 yılında DMÖ tedavisinde kullanımı için onay almıştır. Daha öncesinde intravitreal kortikosteroid tedavisi almış ve bu süreçte göz içi basınç (GİB) artışı olmamış hastalarda daha uzun süre etkili olan intravitreal fluocinolone acetonide insert (FAC) (Iluvien; Alimera Sciences, Alpharetta, GA) DMÖ tedavisinde FDA tarafından onay verilmiştir.

DMÖ nedeniyle 0.35 mg veya 0.7 mg DEX implant uygulanan hastaların 3 yıl boyunca etkinlik ve güvenilirliklerinin değerlendirildiği MEAD çalışmasında; 3 yıl boyunca 0.35 mg DEX implant grubuna 4.4, 0.7 mg DEX implant grubuna 4.1 ve sham grubuna 3.3 enjeksiyon uygulanmıştır. 15 ve üzerinde harf kazanımı 0.35 mg DEX implant grubunda %18.4, 0.7mg DEX implant grubunda %22.2 ve sham grubunda ise %12 olarak bulunmuştur. Ortalama SRK azalma 0.35 mg DEX implant grubunda -107.9µm, 0.7 mg DEX implant grubunda -111.6 µm ve sham grubunda -41.9 µm olarak bulunmuştur. Katarakt oluşumu 0.35 mg DEX implant grubunda %64.1, 0.7 mg DEX implant grubunda %67.9 ve sham grubunda %20.4 olarak bulunmuştur. GİB genellikle kontrol altında tutulabilirken 0.35 mg DEX implant grubunda 1 hastada ve 0.7 mg DEX implant grubunda 2 hastada glokom cerrahisi uygulanmak gerekmiştir.^[29]

Tedaviye dirençli DMÖ'lü ve vitrektomize gözlerde 0.7mg DEX implantının etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmaya 55 hasta dahil edilmiştir. Ortalama DMÖ süresi 43 ay olarak not edilmiştir. Sekizinci hafta sonunda ortalama SRK -156µm azalır iken, 26 hafta sonunda SRK'da azalma -36µm olarak bulunmuştur. En iyi düzeltilmiş görme keskinli-

ğinde 8. hafta sonunda 6 harf kazanımı olmuşken, 26. haftanın sonunda 3 harf kazanımı olmuştur.^[30]

Anti-VEGF ajanların kullanımına rağmen refrakter DMÖ'lü hastalara uygulanan DEX implantların meta analizinin değerlendirildiği Khan ve ark. yayınlarında toplam 15 çalışmadaki 3859 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak DEX implant ile görmede iyileşmenin sağlandığı ve anti-VEGF ajanlara düşük yanıtı DMÖ'lü hastalarda tedavi alternatifi olduğu bildirilmiştir.^[31]

DMÖ tedavisinde DEX implantın etkinliğinin gösterilmesinden sonra daha uzun etkili kortikosteroidler üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Vücutta parçalanması olmayan ve bir yıldan daha uzun süre vitreus kavitesinde etkinliğini sürdürebilen fluosinolon asetonid grubundan iki ilaç; "Iluvien", Alimera Sciences, Atlanta, GA, ABD ve Retisert®, Bausch & Lomb, Rochester, N.Y, ABD" geliştirilmiştir.

Iluvien vücutta parçalanması yoktur ve 250µg fluosinolon asetonid içermektedir. Iluvien başlangıçta günde 0.25µg fluosinolon asetonid salınımı olmakta ve ortalama 36 ay sonra etkinliği sonlanmaktadır. Daha önceden laser tedavi uygulanmasına rağmen refrakter DMÖ'sü olan hastalar FAME çalışmasında 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba 0.2 µg/gün intravitreal fluosinolon asetonid (IVFA), ikinci gruba 0.5 µg/gün IVFA ve sham enjeksiyon grubu. Üç yıl sonunda 15 harf ve üzeri kazanımı olanlar 0.2 µg/gün IVFA grubunda %28.7, 0.5µg/gün IVFA grubunda %27.8 ve sham enjeksiyon grubunda %18.9 olarak bulunmuştur. IVFA grubundaki tüm hastalar katarakt operasyonu geçirmiştir. Glokom cerrahisi gereksinimi 0.2µg/gün IVFA grubunda %4.8 ve 0.5µg/gün IVFA grubunda %8.1 olarak bulunmuştur.^[32]

Retisert vücutta parçalanması olmamaktadır ve 0.59 mg fluosinolon asetonid içermektedir. Pearson ve ark.larının yaptığı çalışmada persistan veya rekürren DMÖ'sü olan 127 hastaya 0.59mg fluosinolon asetonid implant uygulanırken, 69 hastaya gözlem veya klasik laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanmıştır. Fluosinolon asetonit implant uygulanan gözlerde, üç sıra veya üzerinde harf kazanımı 6. ayda %16.8, 1. yılda%16.4, 2. yılda %31.8 ve 3. yılda %31.1 olarak belirtilmiştir. Üç yıl boyunca implant uygulanan grupta tüm takiplerde SRK'ı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Herhangi bir zamanda göz içi basıncında 30 mmHg ve üzerinde artış %61.4 implant uygulanan hastada tespit edilmiştir, bu oran kontrol grubunda sadece %5.8 hastada tespit edilmiştir. Oküler hipertansiyon nedeniyle %33.8 hastada cerrahi gereksinimi ortaya çıkarken, %91 hastaya katarakt operasyonu gereksinimi ortaya çıkmıştır.^[33]

LASER FOTOKOAGÜLASYON

Anti-VEGF tedavi santrali tutan DMÖ'de ilk seçenektir ancak major anti-VEGF çalışmaların anti-VEGF kollarının tümünde laser tedavisi kurtarma tedavisi olarak uygulanmıştır. DRCR, net ProtocolI; ranibizumabla erken veya geç laseri kombine etmiştir.^[34] Protokol T; 6 aydan sonra, RISE ve RIDE çalışmaları; 3 aydan sonra ve VIVID ve VISTA çalışmaları ise 3 aydan sonra lasere izin vermiştir.^[35]

Mikropulse laseri DMÖ tedavisinde kullanan merkezler mevcuttur. Mikropulse laser düşük enerji kullanmakta ve retina pigment epiteli ve fotoreseptörlere kalıcı hasar vermeksizin milisaniye atımlar yapmaktadır.^[36] Standart laserlerin aksine

aynı alana tekrar laser yapılabilir. Küçük, retrospektif çalışmalarda makula ödeminde ve görme keskinliğinde düzelme bildirilmiştir ancak geniş, kontrollü, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Geniş açılı anjiyografi ile yapılan çalışmalarda DMÖ'lü olgularda periferde kapiller perfüzyon olmayan geniş alanlar gözlenmiştir.^[37] Bu gibi olgularda sık anti-VEGF enjeksiyona rağmen DMÖ sıklıkla tekrarlamaktadır. Bu alanların laserle kapatılmasının DMÖ de düzelmeye neden olabileceğine dair tutarsız sonuçlar mevcuttur. Bu alanlara yapılacak laserin yararlı olup olmayacağını kanıtlayacak randomize, kontrollü çalışmalara gerek vardır.

CERRAHİ TEDAVİ

Pars plana vitrektomi epiretinal membran veya vitreomaküler traksiyon olan olgularda düşünülebilir.^[38] Çoğu seride görsel sonuçlardan daha iyi anatomik sonuçlar bildirilmiştir. DRCR.net'in bir çalışmasında diğer tedavilere yanıt vermeyen olgularda vitrektominin makula ödeminin düzelttiği ancak görmede bir artmaya neden olmadığını göstermiştir.^[39]

KOMBİNE TEDAVİLER

Anti-VEGF ajanlar, kortikosteroidler ve fokal/grid fotokoagülasyon farklı mekanizmalarla etki ettikleri için kombinasyon tedavisi anti-VEGF ajanlara yetersiz yanıt verenlerde yararlı bir yaklaşım olabilir ancak kombinasyon tedavisinin etkinliği ve güvenliği hakkında literatürde yetersiz bilgi mevcuttur.

Intravitreal enjeksiyonlarla birlikte makulaya laser fotokoagülasyon uygulanması tedavi etkinliği arttırabilmektedir. Callanan ve ark. diffüz DMÖ'sü olan hastalarda 0.7mg DEX implant ile birlikte fokal laser fotokoagülasyonun tek başına uygulanan fokal laser fotokoagülasyona göre etkinliğini değerlendirmişlerdir. 10 harf ve üzeri kazanım 1. ve 9. ayda kombine tedavi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla iken bu fark birinci yılın sonunda iki grup arasında anlamlı değildir. Diffüz makular sızıntı alanları da kombine tedavi uygulanan grupta belirgin şekilde azaldığı belirtilmiştir.^[40]

Chan ve ark. refrakter DMÖ'lü hastalara subtenon triamsinolon, intravitreal bevacizumab ve laser fotokoagülasyon kombine tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu olarak sadece fokal laser fotokoagülasyon uygulanan grup alınmıştır. Birinci yıl sonunda üçlü tedavi grubunda SRK 441 µm'den 298 µm'ye azaldığı gözlemlenirken en iyi görme keskinliğinde belirgin bir değişikliğe rastlanılmamıştır. Öte yandan subgroup analizlerinde başlangıç görme keskinliği ≤20/100 olanlarda belirgin bir görme kazanımı olduğu bildirilmiştir. Üçlü tedavide yan etkiler olarak GİB artışı, pitozis ve katarakt gelişimi olarak not edilmiştir.^[41]

Kim ve ark. traksiyon orijinli olmayan refrakter DMÖ'lü 41 hastanın 46 gözüne vitrektomi, intravitreal triamsinolon ve makular laser fotokoagülasyon kombine tedavisini uygulamışlardır. Tedavi öncesi, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3.yıldaki SRK sırasıyla; 499.1 ± 174.9, 224.2 ± 110.2, 273.4 ± 173.5, 237.5 ± 84.2 ve 219.4 ± 66.6 µm olarak bulunmuştur. Kombine tedaviden sonra 40 gözün 31'inde (%77.5) rekürren DMÖ'ye rastlanılmamıştır. Üç yıllık takip periyodunda katarakt gelişimi ve GİB artışı dışında yan etkiye rastlanılmamıştır.^[42]

SONUÇ

Santrali tutan DMÖ'lü çoğu olguda ilk seçenek anti-VEGF ajanlardır. Yaklaşık altı aylık anti-VEGF enjeksiyonundan sonra yeterli yanıt vermeyen olgularda farklı bir anti-VEGF ajana veya kortikosteroidlere geçilebilir. DMÖ'lü vakaların erken tanınması, tedavilerin erken ve zamanında uygulanması ve doğru parametrelerle çoğu olguda olumlu sonuçlar elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33 Suppl 1:S62-9
2. American Diabetes Association. Foundations of care: Education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. Diabetes Care 2015, 38, S20-S30.
3. Alaboud AF, Tourkmani AM, Alharbi TJ, Alobikan AH, Abdelhay O, Al Batal SM, Alkashan HI, Mohammed UY. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetic mellitus in Central, Kingdom of Saudi Arabia. Saudi Med J. 2016;37(12):1408-1411.
4. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Curr Diab Rep. 2012;12(4):346-54.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984;91(12):1464-74.
6. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. Ophthalmology. 1986;93(7):989-97.
7. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology. 1983;90(11):1301-17.
8. Cantrill HL. The diabetic retinopathy study and the early treatment diabetic retinopathy study. Int Ophthalmol Clin. 1984;24(4):13-29.
9. Schatz H, Yannuzzi LA, Gitter KA. Subretinal neovascularization following argon laser photocoagulation treatment for central serous chorioretinopathy: complication or misdiagnosis? Retina. 2012;32 Suppl 1:OP893-906.
10. Battaglia Parodi M, Bandello F. Is Laser Still Important in Diabetic Macular Edema as Primary or Deferral Therapy? Dev Ophthalmol. 2017;60:125-130.
11. Fazel F, Bagheri M, Golabchi K, Jahanbani Ardakani H. Comparison of subthreshold diode laser micropulse therapy versus conventional photocoagulation laser therapy as primary treatment of diabetic macular edema. J Curr Ophthalmol. 2016;28(4):206-211
12. Liew G, Lei Z, Tan G, Joachim N, Ho IV, Wong TY, Mitchell P, Gopinath B, Crossett B. Metabolomics of Diabetic Retinopathy. Curr Diab Rep. 2017;17(11):102
13. Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. Diabetologia. 2017 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-017-4435-8
14. Capitão M, Soares R. Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy. J Cell Biochem. 2016;117(11):2443-53.
15. Fogli S, Mogavero S, Egan CG, Del Re M, Danesi R. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. Pharmacol Res. 2016;103:149-57.
16. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6:CD007419.
17. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD007419.
18. Jiang S, Barner JC, Park C, Ling YL. Treatment patterns of anti-vascular endothelial growth factor and laser therapy among patients with diabetic macular edema. J Manag Care Spec Pharm. 2015;21(9):735-741
19. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med. 2015;372(13):1193-203
20. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM et al. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. JAMA Ophthalmol. 2017;135(6):558-568.
21. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM,

et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-14

22. Lally DR, Shah CP, Heier JS. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(6):759-768.

23. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-22

24. Dhoot DS, Pieramici DJ, Nasir M, Castellarin AA, Couvillion S, See RF et al. Residual edema evaluation with ranibizumab 0.5 mg and 2.0 mg formulations for diabetic macular edema (REEF study). *Eye (Lond)*. 2015;29(4):534-41.

25. Ciulla, T. A., Hussain, R. M., Ciulla, L. M., Sink, B., Harris, A. (2016). Ranibizumab for diabetic macular edema refractory to multiple prior treatments. *Retina* 2016;36(7), 1292-1297.

26. Bahrami, B., Hong, T., Zhu, M., Schlub, T. E., Chang, A. Switching therapy from bevacizumab to aflibercept for the management of persistent diabetic macular edema. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2017;255(6), 1133-1140.

27. Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1715-8.

28. Panel. Carl D. Regillo, MD; David G. Callanan, MD; Diana V. Do, MD; Howard F. Fine, MD, MHSc; Nancy M. Hilekamp, MD et al. B. Use of Corticosteroids in the Treatment of Patients With Diabetic Macular Edema Who Have a Suboptimal Response to Anti-VEGF: Recommendations of an Expert [Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2017;48:291-301.

29. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. *Ophthalmology*. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. 2014;121(10):1904-14.

30. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, Liu CC, Lou J, Whitcup SM; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31(5):915-23.

31. Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, Chin EK, Almeida DR. Efficacy of the Intravitreal Sustained-Release Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: Meta-Analysis and Clinical Implications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(2):160-166.

32. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-More-

no J, Garretson B, Gupta A, Hariprasad SM, Bailey C, Reichel E, Soubrane G, Kapik B, Billman K, Kane FE, Green K; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-32

33. Callanan D, Morse LS, Ashton P, Levy B, Mann ES, Elliott D. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Pearson PA, Comstock TL, Ip M, Ophthalmology*. 2011;118(8):1580-7.

34. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al: Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-1077.e35.

35. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-52.

36. Vujosevic S, Martini F, Longhin E, Convento E, Cavarzeran F, Midena E. Subthreshold Micropulse Yellow Laser Versus Subthreshold Micropulse Infrared Laser In Center-Involving Diabetic Macular Edema: Morphologic and Functional Safety. *Retina*. 2015;35(8):1594-603.

37. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273.

38. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, Arrigg PG, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Ferris FL 3rd, Gupta SK, Haller JA, Lazarus HS, Qin H. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina*. 2010;30(9):1488-95.

39. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Vitrectomy Outcomes in Eyes with Diabetic Macular Edema and Vitreomacular Traction. *Ophthalmology*. 2010; 117(6): 1087-1093.e3.

40. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, Liu CC, Li XY, Hollander DA, Schiffman RM, Whitcup SM; Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1843-51.

41. Chan CK, Lai TY, Mohamed S, Lee VY, Liu DT, Li CL, Lam DS. Combined high-dose sub-tenon triamcinolone, intravitreal bevacizumab, and laser photocoagulation for refractory diabetic macular edema: a pilot study. *Retina* 2012;32(4):672-8.

42. Kim YT, Kang SW, Kim SJ, Kim SM, Chung SE. Combination of vitrectomy, IVTA, and laser photocoagulation for diabetic macular edema unresponsive to prior treatments; 3-year results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(5):679-84.



Prof. Dr. Sema ORUÇ DÜNDAR

1989'da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. Uzmanlık eğitimini Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları'nda almıştır. Hollanda Nijmegen'de 3 ay süre ile Retina Kliniği'nde Prof. Dr. Deutman'ın yanında çalışmıştır. 1995 yılında Adnan Menderes Üniversitesi'nde göreve başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri Washington Üniversitesi'nde Prof. Dr. Henry J. Kaplan'ın yanında Retina ve Uvea Fellow olarak çalışmıştır. 2001'de Doçent, 2007'de Profesör olmuştur. Evli ve 2 çocuk annesidir. Türk Oftalmoloji Derneği (TOD) Tıbbi Retina Birimi Yürütme Kurulu Sekreteridir. Adnan Menderes Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı başkanlığı görevini sürdürmektedir.