

DERLEME REVIEW

Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisinde Yeni Gelişmeler ve Yeni İlaçlar

New Developments and New Medicines in Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

Nil İrem UÇGUN *, Cenk ZEKİ FİKRET **

* Doçent Doktor, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara

** Operatör Doktor, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 05.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 04.12.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nil İrem UÇGUN / SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Hacettepe Mahallesi Talatpaşa Bulvarı No:44, 06100 Altındağ / Ankara Tel./Phone: +90 542 6976933 E-posta/E-mail: niliremucgun@yahoo.com.tr
ORCID No: 0000-0002-2665-3355

ÖZ

Kan-retina bariyerindeki değişim diyabetik retinopatideki asıl patolojidir. Vasküler endotelial büyüme faktörü kan-retina bariyerindeki hasar üzerine etkili bir vazopermeabilite faktörüdür. Enflamasyon diyabetik retinopatide ikinci önemli patolojidir. Diyabetik retinopati ve makula ödemi tedavisinde sıklıkla bu iki etkili mekanizmaya yönelik moleküller araştırılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik makula ödemi, VEGF inhibitörleri, steroidler, yeni ilaçlar.

ABSTRACT

The blood-retina barrier alteration is hallmark feature of diabetic retinopathy. Vascular endothelial growth factor is an important vasopermeability factor that playing role in pathogenesis of blood retina barrier destruction. Inflammation is the second pathology in diabetic retinopathy. New researches are ongoing about both pathways for diabetic retinopathy and macular edema therapy.

Keywords: Diabetic macular edema, VEGF inhibitors, steroids, new medicines.

GİRİŞ

Diyabetik retinopati hala orta yaş grubunda (20-64 yaş) sık rastlanan bir körlük nedenidir. Dünyada her 11 yetişkinden biri diyabetlidir. Diyabette görme keskinliği kaybı sıklıkla diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve proliferatif diyabetik retinopati komplikasyonları ile olur. DMÖ etiyolojisinde etkili olan kan-retina bariyerindeki bozulma ve enflamasyon üzerine etkili ilaçlar araştırılmaktadır. DMÖ ve proliferatif diyabetik retinopati tedavisi için mevcut ilaçlar veya yeni moleküller üzerine çalışılmaktadır. Biz de çalışmalarını devam eden bu ilaçları özetlemeyi amaçladık.

VASKÜLER ENDOTELİAL BÜYÜME FAKTÖRÜ İNHİBİTÖRLERİ

Abicipar pegol vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) -A'nın tüm izoformlarına bağlanır. İlacın 1mg tek doz enjeksiyonu ile 12 haftalık etki sağlanmıştır. Faz I/II çok merkezli çalışmalarına 18 DMÖ olan hasta dahil edilmiştir. Görme keskinliğinde artış (+10 harf) ve makula kalınlığında azalma elde edilmiştir. Abicipar pegol'un FAZ III çalışması yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) hastalarında ranibizumab ile

karşılaştırılmak üzere başlatılmıştır. Yüksek bağlanma afinitesi, uzun göz içi yarılanma ömrü nedeniyle 3 aylık etkinlik beklenmektedir.^[1]

Conbercept IgG'nin Fc fragmanına, VEGF 165, VEGF A, VEGF B, plasental büyüme faktörüne bağlanır. Çin'de YBMD hastalarında kullanımı onaylanmıştır. DMÖ, retina ven dal tıkanıklığı için FAZ III çalışması sürmektedir. DMÖ'de intravitreal conbercept ve ranibizumab etkinliği karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.^[2,3]

Kapsüllenmiş hücre teknolojisi hücrelerin taşınmasına, uygun besi materyallerini taşıyarak difüzyonla hücrelerin beslenmesine, hedeflenen dokudaki defans mekanizmalarından taşıdığı hücreleri korumaya yardımcı olur. Endojen VEGF'ü baskılayabilen VEGF reseptörleri olan retina pigment epitel hücre dizeleri üretilerek taşınabilmektedir. FAZ II çalışmasında siliyer nörotrofik faktör üreten kapsüllenmiş hücreler jeografik atrofi olan makula dejenerasyonunda kullanılmış ve implantasyondan 12 ay sonra doza bağlı retina kalınlığı artmıştır. DMÖ'de aflibercept benzeri VEGF bağlayan protein kullanılarak FAZ II çalışması yapılmış. Ancak hedef organda etkisiz olduğu tesbit edilmiştir.^[4-7]

Gen tedavisi uzun etkili anti-VEGF etkisi için viral taşıyıcı sistem (AVA-101) geliştirilmiştir. FAZ Ila çalışmasında YBMD

olan 21 hastaya AVA-101 ile beraber 0,5 mg ranibizumab enjeksiyon edilmiştir. Vitrektomi ile beraber makulaya yakın retina altına da 7. Günde enjeksiyon yapılmıştır. Kontrol grubuna ayda bir 0,5 mg ranibizumab uygulanmıştır. 52 hafta sonunda ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği artışı AVA-101 grubunda +2.2 harf, kontrol grubunda +9.3 harf ve ortalama santra makula kalınlığındaki (SMK'ndaki) düşüş AVA-101 grubunda -27µm, kontrol grubunda -85 µm olarak bulunmuştur. AVA-101 grubunda tüm hastalarda katarakt ve 2 hastada vitreus hemorajisi gelişmiştir. AVA-101 ile tedavi başarısız kabul edilmiştir.^[7]

İmplant edilebilen ilaç taşıyıcı mikropompalar mikroelektromanyetik teknolojiyi kullanır. Bu mikropompalar 100 doz anti-VEGF taşıyabilir, yani 8 yıllık ilaç ihtiyacını sağlar. DMÖ'de ranibizumab taşıyan mikropompalar kullanılmış ve 11 hastada 3 aylık takipte görme keskinliği ve SMK'nda anlamlı değişim olmamıştır. Beş hastada geçici diplopi, bir hastada sklerotomi alanına yakın vitreus hemorajisi gelişmiştir. İlaç taşıyıcı pompa yerleştirildikten sonra istenilen zamanda pompa aktive edilerek ilaç göz içine iletilir. Böylece hastanın ayda bir enjeksiyon olması gerekmez.^[8]

Ranibizumab sürekli kontrollü salınım yapan rezervuar tekrarlayan enjeksiyonları azaltmak için pars planada 3,2 mm skleral kesi yapılarak implante edilir. Gerektiğinde aynı yoldan çıkarılarak doldurulabilir. YBMD için FAZ II (LADDER) çalışması devam etmektedir. Yüksek dozlarında (2mg/ml ve üzeri) keratopati oluşmuştur. Düşük dozda (1mg/ml) etkinliği daha azdır ancak keratopati oluşmamaktadır. Güvenli yüksek doz solüsyonları üzerinde çalışılmaktadır. Kontrollü salım sistemlerinde belirli bir doz sürekli sabit kalacak şekilde etken madde salınır. Bu sistemde etken madde düzeyi değişmediği için başarılı bir tedavi sağlanabilir.^[6,7]

PAN-90806 düşük molekül ağırlıklı VEGF A reseptör blokürüdür ve damla formundadır. Uygulandıktan 17 saat sonra santral retina ve koroidde yeterli doza ulaşmaktadır. En sık yan etkisi punktat epiteliyopatidir. Proliferatif diyabetik retinopatide FAZ I çalışması sürmektedir.^[7]

RTH258 tek zincirli VEGF bağlayan antikor fragmanıdır. FAZ II çalışmasında aflibercept ile karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası düzeltilmiş en iyi görme keskinliği artışı ve SMK'ndaki düzelme iki ilaç için benzer bulunmuştur. Faz III çalışması sürmektedir. Henüz DMÖ için kullanılmamıştır.^[7,9]

Ziv-Aflibercept kolorektal kanserlerde intravenöz kullanılan bir ilaçtır. YBMD hastalarında yapılan çalışmalarda anatomik ve görsel iyileşme sağladığı izlenmiştir. DMÖ olan hastalarda SMK'nın azalmasında faydalı olduğu bildirilmiştir. Enjeksiyon sonrası elektroretinogram sonuçlarında değişim olmadığı saptanmış ve retinotoksik etkisi olmadığı düşünülmüştür.^[10]

TUMOR NEKROSİS FAKTÖR-ALFA (TNF-α) İNHİBİTÖRLERİ

TNF-α T-lenfositleri, makrofajlar, nötrofiller ve mast hücrelerince salınan proinflamatuvar sitokindir. İmmun cevap, tümör oluşumu ve virus çoğalması inhibisyonu mekanizmalarında etkilidir. Üveit, YBMD ve diyabetik retinopatide TNF-α seviyelerinde artış vardır. Hayvan deneylerinde TNF-α inhibisyonu kan retina bariyerindeki bozuklukları sınırlar.

Yüksek doz nonsteroid antienflamatuvarlar TNF-α inhibis-

yonu yaparak diyabetik retinopati başlangıcını geciktirebilmektedir. Adalimumab, etanercept, infliximab, pegsunercept bilinen TNF-α inhibitörleridir. İntravitreal 2 mg adalimumab enjeksiyonu DMÖ tedavisinde etkisiz bulunmuş. Ancak bevacizumab ile kombine yapılan tedavilerde etkin bulunmuştur. DMÖ'de etanercept 2 hafta arayla 2,5 mg 2 enjeksiyon uygulandığında 3 aylık takipte klinik cevap alınamamıştır. İntravitreal infliximab olguların %42'sinde üveite sebep olmuş ve %37'sinde vitrektomi gerekmiştir. DMÖ'nde laser fotokoagülasyon ile kombine intravenöz 5 mg infliximab görme keskinliğinde artış ve makula ödeminde azalma sağlamıştır. Pegsunercept intravitreal olarak kullanıldığı hayvan deneyinde, perisit kaybı ve kapiller hasarına neden olmuştur.^[6,7,11]

KORTİKOSTEROİD İLE İLİŞKİLİ İLAÇLAR

DMÖ'nin farmakolojik tedavisi Triamcinolone acetone'de in intravitreal veya subtenon kullanılmasıyla başlamıştır. Kortikosteroidle ilişkili ilaçlar; Danazol, Dexamethasone-cyclodextrin micropartikül damla, Difluprednate (Durezol), EGP-437, Loteprednol etabonate (KP-121).

Danazol androjenlere ve steroid bağlayan globulinlere bağlanarak dolaylı olarak endotelin bariyer fonksiyonunu düzenler. Danazol'un oral kullanımı endometriozis için Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. DMÖ tedavisi için FDA Faz II b aşamasındadır. Faz II a çalışmasında oral danazol ile placebo grubu karşılaştırıldığında SMK'nı belirgin olarak azalttığı ve görme keskinliğini artırdığı saptanmıştır.^[12,13]

Deksametazon-Siklodekstrin mikropartikül damla göz yaşı film tabakasında çözünen üzerinde ilaç taşıyıcı siklodekstrin mikropartikülleridir. Deksametazon-Siklodekstrin mikropartikül damlanın ilacı retina ve vitreusa taşıdığı tavşan deneylerinde gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalarda insan gözlerinde ön kamaraya ve retinaya iyi penetre olduğu saptanmıştır. DMÖ olan 19 hastaya uygulandığında 4. haftada SMK'nın 12 gözde (%63) %10'dan daha fazla azaldığı gözlenmiştir. Damlaya bağlı yan etki izlenmemiştir. FAZ I çalışmaları tamamlanmıştır.^[14]

Difluprednat oftalmik emülsiyon (Durezol) vitrektomi sonrası süren DMÖ'de subtenon triamsinolon asetonid ile karşılaştırıldığında retina kalınlığındaki azalma benzer bulunmuştur. Üç ayın sonunda görme keskinliğinde değişim saptanmamıştır. İlk ay günde 4 kez, sonraki 2 ay günde 2 kez kullanılan damlanın FAZ I çalışması tamamlanmıştır.^[15]

EPG-437 aktif deksametazon fosfatın yeniden formüle edilerek iyontoforez metoduyla retinaya taşınması prensibiyle çalışır. EPG-437 topikal kullanılmaktadır. FAZ Ib/Ila çalışmaları tamamlanmıştır. DMÖ, retina ven tıkanıklığı veya cerrahi sonrası gelişen kistoid makula ödemi olan 19 hastada kullanılmıştır. En çok pseudofakik kistoid makula ödeminde etkili bulunmuştur.^[7]

Loteprednol etabonat (KP-121) nanoteknolojiden faydalanarak geliştirilmiştir. DMÖ'nde ve retina ven tıkanıklığında topikal uygulanan bu ilaç mukus penetran yapısındadır. Faz II çalışması devam etmektedir.^[16]

I-Vitation Triamsinolon implant intravitreal 36 ay etkilidir. Skleradan 25 gauge iğne ile implante edilir. İmplant 0.925 mcg triamsinolon asetonid içerir. DMÖ için FAZ I çalışmaları etkili olduğunu göstermiştir.^[17]

Zuprata suprakoroidal alana enjekte edilen 4mg/100µl triamsinolon asetoniddir. Tanzanite çalışması retina ven tıkanıklığını takiben gelişen makula ödeminin tedavisinde suprakoroidal alana triamsinolon asetonid ile beraber intravitreal aflibercept uygulanmasıdır. Tanzanite çalışmasında zuprata aflibercept ile kombine kullanıldığında, afliberceptin tek kullanımına göre görme keskinliğini daha çok arttırdığı saptanmıştır. Ancak SMK'nda anlamlı fark yoktur.^[18]

Diğer İlaçlar

Nonsteroid antiinflatuarlar diyabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal enjeksiyon yoluyla kullanılmaya başlanmıştır. Diklofenak ve bevacizumab 57 diyabetik makula ödemi olan hastanın dahil edildiği çalışmada karşılaştırılmıştır. En iyi görme keskinliğindeki artış diklofenak grubunda, makula ödemindeki düzelleme bevacizumab grubunda anlamlı derecede fazla bulunmuştur.^[19] İntravitreal diclofenac ile triamsinolon karşılaştırıldığında her iki ilacında makula kalınlığını belirgin azalttığı saptanmıştır. Görme keskinliğinde artış yalnız triamsinolon uygulanan grupta anlamlı bulunmuştur. Triamsinolon grubunda göz içi basıncı artış oranı %12,5'dur. Diklofenak grubunda göz içi basıncı anlamlı oranda azalmıştır.^[20]

Adenosin kinaz inhibitörleri (ABT-702) intraperitoneal olarak kullanılmaktadır. Retinada antiinflatuar etkili oldukları saptanmış. Adenosin depolanmış enerji kaynağıdır. Adenosin antiinflatuar aktiviteyi regüle eder.^[21]

Angiopoietin-2 (Ang2) inhibitörleri; Ang2 vitreus seviyeleri klinik anlamlı makula ödeminde yüksek bulunmuştur. Ang2 angiogenezi ve vasküler sızıntıyı VEGF varlığında artırır, VEGF yokluğunda ise azaltır. Nesvacumab (anti-Ang2) 0,5mg, 1mg, 3mg, 6mg dozları aflibercept ile kombine edilerek FAZ I çalışması oluşturulmuştur. İlaça bağlı toksisite izlenmemiştir.^[22]

ASP8232 oral uygulanan vasküler adezyon protein 1 inhibitörüdür. FAZ II (VIDI) çalışmasında diyabetik makula ödemi için ranibizumab tek başına ve ASP8232 ile kombine kullanılmıştır. Çalışma sürmektedir.^[23]

Epalrestat aldaz redüktaz inhibitörüdür ve diyabetik retinopati ve nöropatide etkilidir, progresyonunu engeller. Sığır retina perisit hücre kültüründe yapılan çalışmaya göre aldaz redüktaz inhibitörlerinin hiperglisemiye bağlı apoptozisi azalttığı bildirilmiştir.^[24]

Fasudil rho-kinaz (ROCK) inhibitörüdür. Deneyisel çalışmalarda fasudil retina kapiller endotelde nötrofile bağımlı hasarı önler ve lökosit yapışmasını baskılar. Fasudil Alzheimer hastalığı, hafıza kayıpları, serebral vazospazm tedavisinde kullanılmaktadır. DMÖ olan hastalarda yapılan bir çalışmada bevacizumab ile kombine uygulanan fasudil fonksiyonel ve anatomik iyileşme sağlamıştır.^[25,26]

iCo-007 FAZ I çalışması DMÖ olan 15 hastada gerçekleştirilmiştir. Yan etki gözlenmemiş, SMK %40 düzelmiş, görme keskinliği %69 artmıştır. FAZ II (İDEAL) çalışmasında iCo-007 tek başına, ranibizumab veya laser ile kombine ederek kullanılmıştır. iCo-007 tek başına kullanıldığında görme keskinliğinde azalma oranı daha fazla bulunmuştur.^[27]

Luminate (ALG-1001) yeni damar oluşumunu ve vasküler sızıntıyı inhibe eder. İntravitreal 2,5mg ayda 1 uygulanmıştır. Fonksiyonel ve anatomik iyileşme sağlanmıştır. Luminate in-

tegrin peptid tedavisidir. Vitreolizis etkisi de olduğundan vitreomaküler traksiyonlarda da etkilidir. FAZ I ve FAZ II çalışmaları tamamlanmıştır.^[7]

Mecamylamine n-asetil kolin reseptör antagonistidir. Günde 2 kez topikal olmak üzere 12 hafta kullanılmıştır. Mecamylamine DMÖ olan hastalarda ortalama görme keskinliğinde 1, 4, 8, 12 ve 16 haftalarda +2.8, +1.9, +2.4, +0.8 ve +3.1 harf kazanımı sağlamıştır.^[7]

Biyoçözünür mikrosferler multipl enjeksiyonların alternatif olması için üzerinde çalışılan taşıyıcılardır. Budesonid (kortikosteroid etkili) ve celecoxib (nonsteroid antiinflatuar etkili) ile doldurulan mikrosfer taşıyıcılar diyabetik retinopati sıçan modelinde kullanılmıştır. Mikrosferler nanopartiküllerden daha uzun etkili bulunmuştur. Mikrosferleri posterior subkonjonktival enjekte ederek retina ve vitreusta etki sağlanabilmektedir. Celecoxib ile dolu mikrosferlerin posterior subkonjonktival uygulamasıyla diyabete bağlı VEGF artışı ve kan retina bariyer sızıntıları bloke edilebilmektedir.^[28]

Minosiklin günde 2 kez 100mg DMÖ olan diyabetik hastalarda kullanılmıştır. Görme keskinliğinde artış, makula kalınlığında azalma sağlanmıştır. Tetrasiklinlerin retinal hücre apoptozisini ve kapiller hasarı azalttığı hücre kültürü çalışmalarında saptanmıştır.^[7]

Sirolimus mTOR inhibitörüdür. mTOR inhibitörleri retinal mikroanjiopatileri ve kan retina bariyer bozukluklarını önler veya ilerlemesini geciktirir. FAZ I çalışmasında 50 hastanın 50 gözüne tek enjeksiyon yapılmış. Doksan günlük takipte toksisiteye rastlanmamıştır. FAZ I çalışması güvenilir olduğunu göstermiştir. Subkonjonktival veya intravitreal yollarla uygulanmıştır. Subkonjonktival enjeksiyonda konjonktivada ödem ve hemoraji sıklıkla oluşmuş. Bir hastada intravitreal enjeksiyon sonrası iritis oluşmuş. Sirolimusa bağlı sistemik yan etki saptanmamış. Görme keskinliğinde ortalama 5 harf kazanımı ve SMK'nda ortalama 52 µm azalma sağlanmıştır.^[29]

Tie2 Agonist (AKB-9778) ve ranibizumab tek başlarına ve kombine kullanılarak FAZ II çalışması diyabetik makula ödeminde yapılmıştır. AKB-9778 subkutanöz yolla uygulanmaktadır. AKB-9778 iyi tolere edilmektedir ve yan etki saptanmamıştır. AKB-9778 ve ranibizumab kombine uygulandığında maksimum etki sağlanmıştır.^[30]

Nöroprotektif faktörler örneğin pigment epitelde üretilmiş faktör (PEDF), somatostatin, sinir büyüme faktörü (NGF), beyinde üretilmiş nörotrofik faktör ve epopoietin diyabetik retinopati tedavisinde deneyel olarak kullanılmaktadır. İntravitreal PEDF uygulaması nöronal düzensizlikleri ve vasküler permabilite artışlarını önler. NGF ganglion ve Müller hücreleri apoptosisten korur. Retina tarafından sentez edilen nöroprotektif faktörlerin kullanılması diyabetik retinopatide farklı faydalar sağlayacaktır.^[7]

Günümüzde 4-6 haftada bir intravitreal yolla uygulanan VEGF inhibitörlerinin yerini alabilecek enjeksiyon sıklığını azaltacak veya daha kolay uygulanabilecek (subkonjonktival veya topikal), komplikasyon riski daha az moleküllere ihtiyaç vardır. Ülkemizde kullanımda olan deksametazon implant 4-5 ay etkili olmasına rağmen bilinen glokom, katarakt gibi yan etkileri dezavantaj oluşturmaktadır. Bilim insanlarının mükemmeli bulma çabası yüzlerce molekülü ortaya çıkarmıştır. Ancak bunların rutin kullanıma girmesi ve onaylanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Campochiaro PA, Channa R, Berger BB, Heier JS, Brown DM, Fiedler U, et al. Treatment of diabetic macular edema with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor: A phase 1/2 study. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(4):697-704
2. Li X, Xu G, Wang Y, Xu X, Liu X, Tang S, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology* 2014;121(9):1740-1747
3. Xu Y, Rong A, Xu W, Niu Y, Wang Z. Comparison of 12-month therapeutic effect of conbercept and ranibizumab for diabetic macular edema: a real-life clinical practice study. *BMC Ophthalmology* 2017;17(1):158
4. Kauper K, McGroven C, Sherman S, Heatherton P, Rapoza R, Stabila P, et al. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2012;53(12):7484-7491
5. Pearce W, Hsu J, Yeh S. Advances in drug delivery to the posterior segment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(3):233-239
6. Das A, McGuire PG, Monickaraj F. Novel pharmacotherapies in diabetic retinopathy: Current status and what's in the horizon? *Indian Journal of ophthalmology* 2016;64(1):4-13
7. Stewart M.W. Investigational Medications. Stewart M.W. In: *Diabetic Retinopathy Current pharmacologic treatment and emerging strategies.* USA, Adis, 2017;203-238
8. Humayun M, Santos A, Altamirano JC, Ribeiro R, Gonzalez R, de la Rosa A et al. Implantable micropump for drug delivery in patients with diabetic macular edema. *Transl Vis Sci Technol.* 2014;3(6):5 eCollection 2014
9. Clinical Trials.gov Identifier: NCT02307682 Last update posted: 6 July, 2017
10. Chhablani J, Narayanan R, Mathai A, Yogi R, Stewart M. Short-term safety profile of intravitreal ziv-aflibercept. *Retina.* 2016;36(6):1126-1131
11. Rosberger DE. Diabetic retinopathy. Current concepts and emerging therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42:721-745
12. Bar-Or D, Orlando A, Singer M, danazol study group. Potential beneficial effect of low-dose danazol in combination with renin-angiotensin system inhibitors in diabetic macular edema. *Acta Ophthalmologica* 2016 DOI 10.1111/aos.13318
13. Clinical Trials.gov Identifier: NCT02002403 Last update posted: 6. December. 2013
14. Tanito M, Hara K, Takai Y, Matsuoka Y, Nishimura N, Jansook P, et al. Topikal dexamethasone-cyclodextrin microparticle eye drops for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):7944-7947
15. Nakano S, Yamamoto T, Kirii E, Abe S, Yamashita H. Steroid eye drop treatment (difluprednate ophthalmic emulsion) is effective in reducing refractory diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(6):805-

810

16. Clinical Trials.gov Identifier: NCT02245516 Last update posted: 12.July.2016
17. Wang J, Jiang A, Joshi M, Christoforidis J. Drug delivery implants in the treatment of vitreous inflammation. *Mediators of Inflammation.* 2013; 2013: 780634. doi: 10.1155/2013/780634
18. Clinical Trials.gov Identifier: NCT02949024. Last update posted: 28. July. 2017-11-04
19. Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, Montahai T, Yaseri M, Soheilian R, et al. Intravitreal diclofenac versus intravitreal bevacizumab in naïve diabetic macular edema: a randomized double-masked clinical trial. *Int Ophthalmol.* 2015;35(3):421-428
20. Elbendary AM, Shahin MM. Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2011;31(10):2058-2064
21. Elsherbiny NM, Ahmad S, Naime M, Elsherbiny AM, Fulzele S, Al-Gayyar MM, et al. ABT-702, an adenosine kinase inhibitor, attenuates inflammation in diabetic retinopathy. *Life Sci.* 2013;93:78-88
22. Brown M.B. Anti-Ang2 combined with anti-VEGF improves visual acuity, central macular thickness. Web Site. Available at: <https://helio.com/ophthalmology/retina-vitreous/news/online>
23. Clinical Trials.gov Identifier: NCT02302079 Last update posted: 14. August. 2017
24. Naruse K, Nakamura J, Hamada Y, Nakayama M, Chaya S, Komori T, et al. Aldose reductase inhibition prevents glucose induced apoptosis in cultured bovine retinal microvascular pericytes. *Exp Eye Res.* 2000;71:309-315
25. Arita R, Hata Y, Nakao S, Kita T, Miura M, Kawahara S, et al. Rho kinase inhibition by fasudil ameliorates diabetes-induced microvascular damage. *Diabetes.* 2009;58(1):215-226
26. Nourini R, Ahmadi H, Shahheidari MH, Zandi S, Nakao S, Hafezi-Moghadam A. Intravitreal fasudil combined with bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema: a pilot study. *J Ophthalmic Vis Res.* 2013;8(4):337-340
27. Clinical Trials.gov Identifier: NCT01565148 Last update posted: 30. August. 2017
28. Kompella UB, Bandi N, Ayalasomayajula SP. Subconjunctival nano and microparticles sustain retinal delivery of budesonide, a corticosteroid capable of inhibiting VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis.Sci.* 2003;44:1192-1201
29. Dugel PU, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Solley WA, Kleinman DM, et al. A randomized, dose-escalation study of subconjunctival and intravitreal injections sirolimus in patients with diabetic macular edema. *Opt- halmology.* 2012;119(1):124-131
30. Campochiaro PA, Khanani A, Singer M, Patel S, Boyer D, Dugel P, et al. Enhanced benefit in diabetic macular edema from AKB-9778 Tie2 activation combined with vascular endothelial growth factor suppression. *Ophthalmology.* 2016;123(8):1722-1730



Doç. Dr. Nil İrem UÇGUN

1969 İstanbul doğumluyum. 1992 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Bolu verem savaş dispanserinde pratisyen mecburi hizmetimi yaptım. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği'nden 1998 yılında Göz hastalıkları uzmanlığımı aldım. Bartın Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmetimi tamamladım. 2002 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Başasis-tan olarak atandım. 2013 yılında doçentlik ünvanını aldım. Halen Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz kliniğinde Eğitim Görevlisi olarak çalışmaktayım. TOD Tıbbi Retina ve Vitreoretinal Cerrahi aktif birim üyesiyim.