

Diabetik Retinopatide Güncel Tıbbi Tedavi Yaklaşımları

New Medical Treatment Approaches in Diabetic Retinopathy

Burcu POLAT¹, Figen BATIOĞLU²

Güncel Konu

Quest Editorials

ÖZ

Diabetik retinopati (DR), günümüzde gelişmiş toplumlarda körlüğün en önemli nedenidir. Hastalığın süresi uzadıkça komplikasyon riski artmakta ve eşlik eden sistemik faktörler ilerlemesini hızlandırmaktadır. Bu nedenle öncelikle sistemik durumun düzenlenmesi gerekmektedir. Diabetik retinopati tedavisinde lazer fotokoagülasyon ve vitreoretinal cerrahinin yanı sıra son yıllarda medikal tedavide gelişmeler sağlanmıştır. Antioksidanlar, aldoz redüktaz ve ileri glikolizasyon son ürün inhibitörleri, protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri ve intravitreal kortikosteroid enjeksiyonları medikal tedavide kullanılan ajanlardır. Medikal tedavideki gelişmeler ile diabetik retinopati gelişimi ve ilerleyişinin yavaşlatılması sağlanmaktadır.

Bu derlemede, güncel literatür bilgileri ışığında diabetik retinopatide tıbbi tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anti VEGF tedavi, diabetik retinopati, intravitreal kortikosteroid.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most important causes of blindness in developed societies. The risk of complications increases by the duration of disease and some coexisting systemic disorders affect the progression. Therefore, first step in the treatment of DR is regulation of systemic risk factors. Although laser photocoagulation and vitreoretinal surgery are the main treatment modalities of DR, medical approaches have advanced, currently. Antioxidants, inhibitors of aldose reductase, advanced glycation end products, protein kinase C and vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors and intravitreal corticosteroid injections are medical treatment modalities of DR. The advances in medical approaches can retard the development and progression of DR.

In this study, new medical treatment approaches were discussed with the review of recent literature.

Key Words: Anti VEGF therapy, diabetic retinopathy, intravitreal corticosteroid, macular edema, medical treatment.

Ref-Vit 2007;15:153-159

Geliş Tarihi : 10/09/2007

Kabul Tarihi : 14/09/2007

Received : September 10, 2007

Accepted: September 14, 2007

1- Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Araş. Gör. Dr.
2- Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.

1- M.D., Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Ankara/TURKEY
POLAT B., drburcupolat@gmail.com

2- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmology Ankara/TURKEY
BATIOĞLU F., fbatioglu@gmail.com

Correspondence: M.D., Burcu POLAT
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Diabetes mellitus; insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya dokular tarafından kullanılamaması sonucu oluşan bir multisistem hastalıktır. Bu hastalığın önemli komplikasyonlarından biri olan diabetik retinopati, günümüzde görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biridir. Değişken derecede tutulum düzeylerine karşın diabetik olmayan populasyona oranla 25 kat fazla legal körlük oranı mevcuttur.

Görme bozukluğunun en önemli nedeni, makula ödemi ve proliferatif retinopatiye bağlı komplikasyonlardır. Diabete bağlı retinopatinin ortaya çıkmasında en önemli faktör hastalığın süresidir. Uzun süre devam eden hiperglisemi ile vasküler endotelial hasar gelişmekte ve böbrek hastalığı, sistemik hipertansiyon, gebelik ve hiperlipidemi gibi metabolik faktörler ile hızlanmaktadır. Diabetik retinopatinin tedavi yönetiminde öncelikle kan şekerinin düzenlenmesi ve risk faktörlerinin kontrol altına alınması gereklidir. Lazer fotokoagülasyon ve vitreoretinal cerrahi yöntemlerinin yanısıra medikal tedavideki gelişmeler sayesinde erken dönemde retinopati gelişimi ve ilerlemesi yavaşlatılabilmektedir.

Diabette hiperglisemi ile reaktif oksijen radikalleri ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin artmasıyla protein kinaz C ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aktive olmaktadır. Bu da glikozun aldoz redüktaz ile sorbitole dönüşümünü artırmaktadır. Farmakolojik tedavide amaç; bu biyokimyasal ve moleküler basamakların durdurulmasıdır.

Medikal tedavi şu şekilde gruplandırılabilir:

1. Antioksidanlar

- E vitamini
- C vitamini

2. Aldoz Redüktaz inhibitörleri

- Sorbitol
- Ponalrestat

3. İleri glikolizasyon son ürün inhibitörleri

- Aminoguanidin
- Pimagedin

4. Protein kinaz C inhibitörleri

- Ruboksitaurin (LY333531)
- PKC412

5. Kortikosteroidler

- Triamsinolon asetat

6. İntravitreal implantlar

- Flusinolol asetonid, Deksametazon

7. VEGF inhibitörleri

- Bevacizumab
- Pegaptanib sodyum
- Ranibizumab
- Anecortave asetat

ANTIOKSİDANLAR

Hiperglisemi ile mikrovasküler hasara neden olan serbest oksijen radikalleri oluşur. Yapılan çalışmalarda antioksidanların bu radikallerin oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Bursell ve ark. yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 10 yıldan az süreli tip 1 diabeti olan hastalarda dört ay yüksek doz E vitamini kullanımı ile retinal kan akımı ve renal fonksiyonlarda anlamlı düzelme saptamışlardır.¹ Karşılaştırmalı başka bir çalışmada ise streptozotosin ile indüklenmiş diabeti olan hayvan modellerine dört ay süreyle %2 taurin, %5 taurin, 200 IU vitamin E+8 mg selenyum/kg, 500 IU vitamin E+8 mg selenyum/kg diyeti verilerek takip edilmiştir. Zayıf glisemik kontrole karşın taurinin lipit hidroperoksitlerini azaltmada daha etkin ve %5 taurinin daha uzun süre etkili olduğu tespit edilmiştir.²

ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

Hiperglisemi ile aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve hücre içi sorbitol konsantrasyonu artar ve sorbitolün osmotik etkisi ile hücre hasarı oluşur. Sorbinil, aldoz redüktaz enzim inhibitörüdür. 'Sorbinil Retinopathy Trial' çalışma grubu ile insülin bağımlı diabeti olan 497 hasta da yapılan çalışmada oral sorbinil ve plasebo kullanan kontrol grubu hastalar karşılaştırılmıştır. Sonuçta sorbinil kullanan olgularda mikroanevrizma gelişiminin anlamlı olarak daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir. Ancak ilk 3 ayda olguların %7'sinde sorbinile bağlı hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir.³

İLERİ GLIKOLİZASYON SON ÜRÜN İNHİBİTÖRLERİ

Hiperglisemi ile glikoz, proteinlerin yan zincirlerine bağlanarak fonksiyonu az veya olmayan ürünlerin oluşmasına neden olur, bunlar ileri glikolizasyon son ürünleridir. Aminoguanidin bu ürünlerin oluşmasını engellemektedir. Deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu engellediği gösterilmiştir.^{4,5} İnsanlarda yapılan çalışmalarda retinopati ilerleyişini yavaşlattığı ancak anemiye neden olduğu saptanmıştır.⁶

PROTEİN KİNAZ C İNHİBİTÖRLERİ

Protein kinaz C (PKC), kompleks enzim grubudur ve birçok izoformu mevcuttur. Diabetik retinopati patogenezinde beta izoformu sorumludur. Oluşan doku hipoksisi nedeniyle PKC aktivasyonu ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışı meydana gelir. Histolojik olarak bazal membranda kalınlaşma ve damar geçirgenliğinde artış oluşur.

Ruboksitaurin (RBX); PKC beta izoenzimine selektif inhibisyon yapan bir ajandır ve son yıllarda yapılan güncel çalışmalar ile etkinliği konusunda araştırmalar devam etmektedir. Yapılan Faz 1 klinik çalışmalarda diabete bağlı retinal kan akımı bozukluklarında düzelme saptanmıştır.⁷ Faz 3 klinik çalışmaları tamamlanan Ruboksitaurinin FDA onayı ile diabetik retinopati tedavisinde kullanılması amaçlanmaktadır.

Yapılan çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada (Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study) 252 hastaya plasebo yada günlük 8, 16 ve 32 mg/g oral RBX verilmiş ve 36-48 ay boyunca takip edilmiştir. Sonuçta günlük 32 mg RBX ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gecikmiş hafif görme kaybı tespit edilmiştir.⁸

Randomize, plasebo kontrollü, çift kör başka bir çalışmada ise diabetik makula ödemi olan 41 hastaya 4, 16 ayda 32 mg/g RBX veya plasebo 18 ay süreyle uygulanmıştır. 30 hasta (42 göz) RBX grubu, 11 hasta (13 göz) plasebo grubu olarak gruplandırılmıştır. Vitroz florometri ile 3,12 ve 18. aylarda retinadan damar sızıntısı ölçümü yapılmış ve RBX tedavisi ile retinal vasküler sızıntıda %30 azalma tespit edilmiştir.⁹ Diabetik hastalarda 28 gün boyunca günde 2 kez 16 mg RBX kullanımı ile retina dolaşımında düzelme saptanmıştır.¹⁰

Peter ve ark.'nın nonspesifik PKC inhibitörü PKC412 ile yaptıkları çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada 141 hastaya günlük 50, 100 ve 150 mg oral PKC412 yada plasebo 3 ay süreyle uygulanmıştır. Yüksek doz alan grupta fovea kalınlığında azalma ve görme keskinliğinde anlamlı artış saptanmıştır. Ancak ilacın gastrointestinal yan etkilerinin belirgin olduğu görülmüştür.¹¹

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler; araşidonik asit yolu blokajı ile prostoglandinlerin azalmasını ve dolayısıyla damar geçirgenlik faktörünün azalmasını sağlayarak kan-retina bariyerini stabilize etmektedir. Bu amaçla kullanılan Triamsinolon Asetonid (TA) enjeksiyonları subtenon 20-40 mg ve intravitreal 4-25 mg dozlarında uygulanmaktadır. Arka subtenon enjeksiyonlar orbita tabanına ve makula bölgesine etki etmektedir. Diabetik makula ödeminde arka subtenon kortikosteroid enjeksiyonu tek başına veya lazerle birlikte uygulanabilmektedir. Entezari ve ark.'nın yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada dirençli diabetik makula ödemi olan 64 göz randomize olarak iki gruba ayrılmış ve tedavi grubuna (32 göz) 40 mg arka subtenon TA, plasebo grubuna (32 göz) subkonjonktival plasebo enjeksiyonu yapılmıştır. İki ay sonra enjeksiyonlar tekrarlanmış ve sonuçta merkezi makula kalınlığı ve görme keskinliği açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.¹² Buna karşın Verma ve ark.'nın yaptıkları prospektif, karşılaştırmalı çalışmada diffüz diabetik makula ödemi olan 31 göze grid lazer

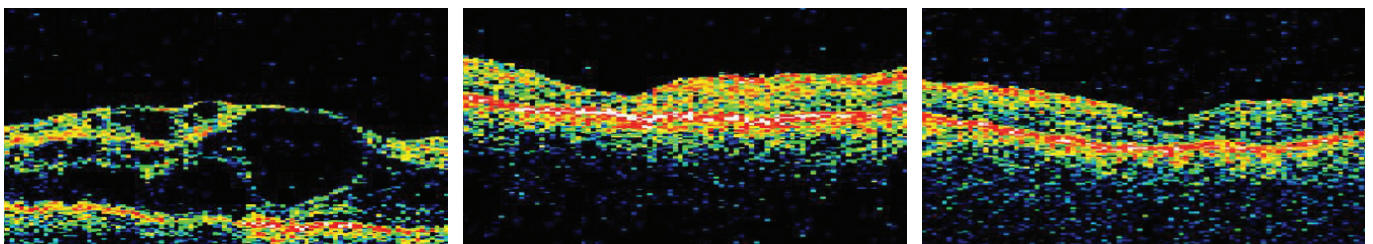
fotokoagülasyon yada grid lazer fotokoagülasyon ile 0.5 ml (40 mg/ml) arka subtenon triamsinolon enjeksiyonu birlikte uygulanmıştır. Sonuçta kombine grupta, görme keskinliği ve kontrast sensitivitede anlamlı artış saptanmıştır. Arka subtenon enjeksiyonun diabetik makula ödeminde lazer tedavisine yardımcı olarak uygulanabileceği belirtilmiştir.¹³

Prospektif, karşılaştırmalı diğer bir çalışmada dirençli diffüz klinik anlamlı makula ödemi olan 52 göze en az 2 kez lazer fotokoagülasyon sonrasında 40 mg arka subtenon metilprednizolon asetat enjekte edilmiştir. Ekstrafoveal sert eksüdalara olan gözlerde subfoveal olanlara oranla görme keskinliğinde belirgin düzelme, makula ödeminde gerileme tespit edilmiştir.¹⁴

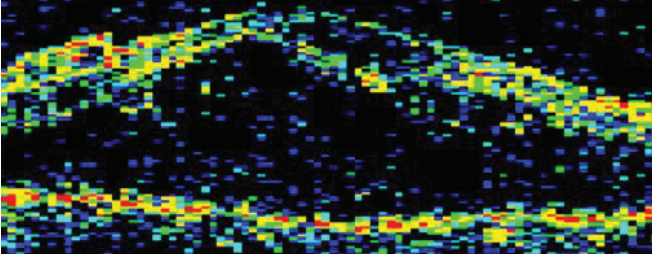
Intravitreal kortikosteroid uygulamaları ilk kez 1970'lerde retina dekolman cerrahisi sonrası skar dokusu oluşumunu engellemek için hayvan modellerinde yapılmış¹⁵ ve 1999'da diabetik makula ödemi tedavisinde hayvan modellerinde Kenalog formunda enjekte edilmiştir. İlk olarak 2001'de Jonas tarafından lazere cevapsız diabetik makula ödemi olan hastalarda etkili sonuçlar alınmıştır.¹⁶ Derin subtenon enjeksiyonla karşılaştırıldığında intravitreal uygulanan grupta santral makula kalınlığı ve görme keskinliğinde daha anlamlı düzelme saptanmıştır.¹⁷

Martidis ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada klinik anlamlı makula ödemi olan ve en az 2 kez lazer fotokoagülasyon uygulanıp cevap alınamamış 16 göze 4mg/0.1 ml triamsinolon asetat enjeksiyonu yapılmış ve retina kalınlığında belirgin azalma, 6 aylık takipte 1.3 snellen sırası görme artışı izlenmiştir. Lazer tedavisine cevapsız makula ödeminde intravitreal triamsinolonun tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir.¹⁸ Massin ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise makula kalınlığındaki düzelmenin görme artışına oranla daha belirgin olduğu ve etkinin geçici olup tekrarlanan enjeksiyonlar gerektiği belirtilmiştir.¹⁹

Kliniğimizde yapılan prospektif çalışmada dirençli diffüz diabetik makula ödemi olan 75 göze 4mg/0.1 ml intravitreal triamsinolon enjeksiyonu yapılmıştır ve 2 yıllık takip sonucunda 1. ay ve 3. ay kontrollerde görme keskinliğinde anlamlı düzelme ($p < 0.05$) saptanırken 24. ayda başlangıçtaki görme keskinliği ile arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Santral fovea kalınlığında 24. ayda %49.1 azalma ($p < 0.001$) saptanmıştır (Resim 1 a-c). Gözlerin %38.7'sinde tekrarlayan enjeksiyonlar gerekmiş, %28'inde göz içi basıncında artış, %24'ünde



Resim 1a: Diabetik retinopatili olguda kistoid makula ödemi. TA enjeksiyonu öncesi santral makula kalınlığı (SMK): 730 µ. **1b:** 1 ay sonra SMK: 140 µ. **1c:** 1.5 yıl sonra SMK: 150 µ.



Resim 2a: Diabetik makula ödemi. SMK: 680 μ .

ise katarakt gelişmiştir. Bu çalışmanın sonucunda intravitreal triamsinolonun, lazer fotokoagülasyona dirençli diabetik makula ödeminde kısa dönemde foveal kalınlık ve görme keskinliği düzelmesinde etkili olduğu, ancak uzun dönemde tekrarlayan enjeksiyonlar nedeniyle komplikasyonların arttığı bildirilmiştir.²⁰

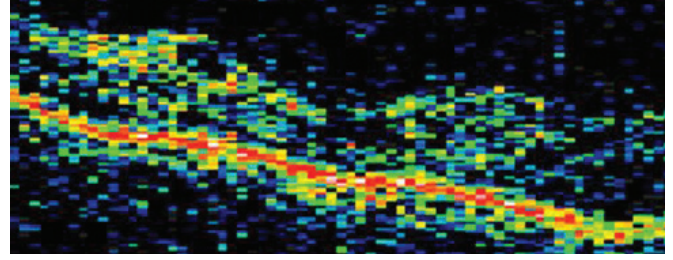
Panretinal fotokoagülasyon ile eşzamanlı İVTA uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmalarda 6 aylık takipte görme keskinliğinin stabil kaldığı, panretinal fotokoagülasyon (PRF) uygulanmasına karşın makula ödeminde azalma ve proliferatif lezyonlarda gerileme görülmüştür. PRF ve 4mg. tek enjeksiyon İVTA (İVTA grubu) ile kontrol grubuna PRF'den 2 hafta sonra grid makula lazeri (lazer grubu) uygulanarak karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada 9 aylık takipte İVTA grubunda görme keskinliği ve makula ödemindeki düzelmelerin daha anlamlı olduğu görülmüştür. Sonuç olarak İVTA-PRF kombinasyonu ile proliferatif diabetik retinopati ve klinik anlamlı makula ödemi olan hastalarda sonuçların olumlu olduğu, ancak ileri araştırmaların gerektiği bildirilmiştir.^{21,22}

İVTA ile grid makula lazerinin (MGL) karşılaştırıldığı prospektif, randomize, üç kollu çalışmada ise 9 aylık takipte görme keskinliği (logMAR) ve merkezi makula kalınlığı açısından TA ve TA+MGL grubunda anlamlı düzelmeler, MGL grubunda anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Başka bir karşılaştırmalı çalışmada kontrol grubuna sadece İVTA, lazer grubuna İVTA'dan 3 hafta sonra MGL uygulanmıştır. Görme keskinliği ve makula kalınlığındaki düzelmelerin lazer grubunda anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak kistoid makula ödeminde intravitreal triamsinolon enjeksiyonunun primer tedavi seçeneği olabileceği ve diffüz diabetik makula ödeminde İVTA sonrası makula grid lazerinin, görme keskinliğini korumada ve rekürrensi azaltmada etkin olduğu belirtilmiştir.^{23,24}

İNTRAVİTREAL İMPLANTLAR

Günümüzde vitreusta daha uzun süre kortikosteroid konsantrasyonu sağlayacak implantlar üzerinde çalışılmaktadır. Kronik noninfeksiyöz arka segment üveitlerinde intravitreal flusinolon asetat implantları 3 yıla kadar etkili ve FDA onaylı olarak uygulanmaktadır.^{25,26}

Diabetik makula ödemi tedavisinde intravitreal flusinolon implant çalışmaları faz 3 düzeyinde olup intravitreal deksametazon için faz 2, triamsinolon asetonid için faz 1 düzeyinde çalışmalar devam etmektedir. İnvitreal implantların avantajları lipofilik, eliminasyonlarının



Resim 2b: İnvitreal bevacizumab enjeksiyonundan 6 ay sonra. SMK: 190 μ .

kolay ve yan etkilerinin az olmasıdır. Dezavantajları ise; uygulama tekniğine bağlı materyal kaçağı, endoftalmi, retina dekolmanı ve sütün açılması gibi komplikasyonların gelişmesidir.

Yapılan prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada tedaviye rağmen 90 günden fazla kalıcı makula ödemi olan 315 hasta 350 μ g yada 700 μ g Deksametazon implant (DDS) uygulanarak ya da gözlenerek 6 ay takip edilmiştir. 90. günde 700 μ g implant uygulanan grupta %35, 350 μ g implant uygulanan grupta %24 görme artışı saptanmıştır. Ortalama santral retina kalınlığında DDS 700 μ g uygulanan grupta 160 μ , DDS 350 μ g uygulanan grupta 20 μ azalma saptanmıştır. Bir hastada Propionibacterium acnes'e bağlı endoftalmi gelişmiş ve tedavi ile gerilemiştir. DDS 350 μ g uygulanan grupta göz içi basıncı artışı %18, 700 μ g uygulanan grupta %15 olarak saptanmış, topikal tedaviye yanıt alınmıştır. Kalıcı makula ödeminde deksametazon implant tedavisi ile 90.günde görme keskinliğinde anlamlı düzelmeler ve 180 gün boyunca iyi tolerans elde edilmiştir.²⁷

VEGF İNHİBİTÖRLERİ

Vasküler endotelial büyüme faktörü; retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo angiogenezi sağlayan önemli bir faktördür. Dört ana izoformu mevcuttur: VEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF206. Diabetik retinopati patogenezinde predominant form VEGF165'tir. Yapılan çalışmalarda deneysel diabette ve diabetik retinopatili gözlerde vitreus ve hümmör aközde VEGF165 yüksek olarak saptanmıştır.²⁸

İlk kez 1939'da İde ve ark. tümör kökenli damarlanma faktöründen bahsetmiş, 1971'de Folkman kanser tedavisinde antiangiogenezi tedavisini öne sürmüştür. 1997'de metastatik kolorektal kanserde (MCC) klinik çalışmalar başlamış ve 2004'de MCC tedavisinde FDA onayı alınmıştır.

Antianjiogenetik tedavide Bevacizumab (Avastin), Pegaptanib Sodyum (Macugen), Ranibizumab (Lucentis), Anekortav asetat (Retaane) kullanılmaktadır.

Bevacizumab, human monoklonal antikoru olup VEGF-A'nın tüm izoformlarına etkilidir. Retinanın tüm katmanını geçebilmektedir, ancak %1.9-4.4 oranında tromboemboli riski bulunmaktadır. Diabetik retinopatide kullanım endikasyonları; makula ödemi, iris neovaskülarizasyonu, retina ve disk neovaskülarizasyonu, vitrektomi sonrası repliferasyon ve tekrar kanamadan ko-

runmaktadır. Haritoglou ve ark. diabetik makula ödemli 51 göze 1.25 mg Bevacizumab içeren 0.05 ml enjeksiyon uygulamışlar ve 6 haftalık izlemde %29'unda, 12 haftalık izlemde ise %26'sında en az 3 sıralık görme artışı elde etmişlerdir. Ortalama santral retina kalınlığında görme keskinliği ile ilişkili anlamlı azalma saptanmıştır. İntravitreal bevacizumab'ın fotokoagülasyon, İVTA, vitrektomi gibi tedavilere cevap vermeyen diffüz diabetik makula ödemi olan gözlerde faydalı olduğu belirtilmiştir.²⁹

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada 8'i nonproliferatif, 6'sı proliferatif diabetik retinopati olan 12 olgunun 14 gözüne intravitreal Bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml enjekte edilmiştir. Üçüncü ayda OCT ile 3 gözde foveal kontür oluşumu tesbit edilirken (%21.42) (Resim 2 a,b), daha önce İVTA ve/veya fokal lazer (8 göz) uygulanan 11 gözde 6 ay takip sonrasında fovea kontürünün oluşmadığı görülmüştür. Ortalama enjeksiyon sayısı 1.57 ± 0.51 , ortalama takip süresi 3.42 ± 1.8 ay olup görme keskinliğinde ortalama 1 sıra logMar artış saptanmıştır. Proliferatif diabetik retinopati olgularında Bevacizumab (Avastin) uygulaması ile 1. ayda neovaskülarizasyonların gerilediği, hemorajilerin azaldığı ve fibröz doku proliferasyonunun arttığı izlenmiştir.

Pegaptanib sodyum, selektif VEGF165 inhibisyonu yapan bir aptamerdir. Aptamerler; spesifik bir şekilde kıvrılmış olan ve ekstrasellüler hedeflere çok yüksek bir affinite ile bağlanan, antikör şeklinde hareket eden kimyasal olarak sentezlenmiş oligonükleotidlerdir. Bu aptamer 28 baz uzunluğundadır ve vitreus içindeki yarı ömrünü arttıracak 2 tane polietilen glikol grubuna sahiptir. VEGF165 izoformuna çok yüksek bir affinite ve spesifite ile bağlanır ve izoformun reseptörlerine bağlanmasını önler. Yapılan Faz 2 çalışmada 0.3 mg, 1 mg, 3 mg dozlarında uygulanarak 36 hafta takip edilmiştir. 0.3 mg en düşük etkili doz olarak saptanmıştır ve görme keskinliğinde artış, santral retina kalınlığında azalma, lazer fotokoagülasyon ihtiyacında azalma, retinal neovaskülarizasyonda belirgin gerileme sağladığı görülmüştür.³⁰ Diabetik makula ödeminde etkinliği konusunda Faz 3 klinik çalışmalar devam etmektedir.

Ranibizumab; rekombinant, human anti-VEGF antikörüdür ve tüm VEGF izoformlarını inaktive eder. Vitreus yarıömrü 3.2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48.000 D) olması sebebiyle retina katlarına geçebilmektedir. Faz 1 ve 2 çalışmalarda 6 ay boyunca ayda 2 mg'a kadar dozlarda verilmesi güvenilir ve etkili bulunmuştur. Yapı-

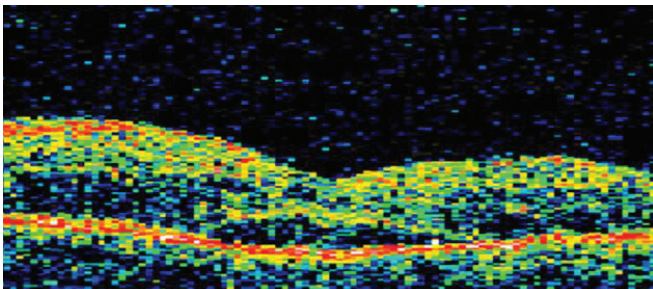
lan tek merkezli pilot çalışmada diabetik makula ödemi olan 10 gözün 5'ine 0.3 mg, 5'ine 0.5 mg şeklinde üç enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Sistemik yan etki saptanmamış, ancak 5 hastada hafif-orta dereceli oküler inflamasyon görülmüştür. 6. ayda görme artışı düşük doz alan grupta ortalama 8.8 harf iken yüksek doz alan grupta ortalama 0.8 harf olarak bulunmuştur. 6. ayda santral retinal kalınlıktaki azalma düşük doz alan grupta $74 \mu\text{m}$ iken yüksek doz alan grupta $223.4 \mu\text{m}$ düzeyinde olmuştur. Bu pilot çalışma ile ranibizumab tedavisinin iyi tolere edildiği, görme keskinliği düzelmesinde ve santral retinal kalınlık azalmasında etkin olduğu görülmüştür (Resim 3a,b), ancak yüksek doz alan grupta başlangıç görme keskinliğinin daha iyi olması ve başlangıç santral retina kalınlığının daha fazla olması nedeniyle iki grup arasındaki fark şüpheli olarak değerlendirilmiştir.³¹

Anecortave asetat; kortizol derivativesi ve anjiostatik bir ajandır. Özel bir kanül ile arka jukstaskleral enjeksiyon ile uygulanmaktadır. Endotel hücre migrasyonu, proteolitik enzimlerin sentez ve aktivasyonunu inhibe etmektedir. Diabetik retinopati konusunda çalışma mevcut değildir, ancak idiyopatik retinal telenjiyektazi ve retinal anjiomatöz proliferasyon ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

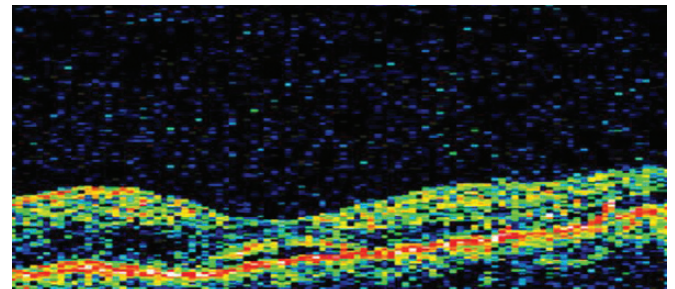
DİĞER TEDAVİLER

Diabetes mellitusun komplikasyonu olarak oluşan diabetik makulopatide, makulada ödem ve lipit eksudasyonu izlenmektedir. Yapılan vaka kontrol çalışmasında (n=26) 7 yıllık takip ile yüksek serum lipitleri olanlarda makulopati riskinin yüksek olduğu saptanmıştır.³² Bu bilgiler ışığında ETDRS'nin yaptığı bir diğer çalışmada 2709 hastada yüksek serum kolesterolü ile sert eksudalar oluşmakta, görme kaybı riskinde %50 artış meydana gelmektedir.³³ Eksüdatif diabetik makulopati ve antihiperlipidemik tedavi ile ilgili yapılan bir pilot çalışmada eksüdatif makulopatisi olan 6 olgu Pravastatin ile tedavi edilmiştir. Sonuçta total ve LDL kolesterolde %40 azalma, 1 yılda tüm olgularda sert eksüdalarda azalma, 4 olguda mikroanevrizmalarda azalma, 1 olguda görme keskinliğinde artış tespit edilmiştir.³⁴

Diabetes mellitusa bağlı mikrovasküler hasar nedeniyle, retinal bazal membrandan negatif proteoglikan kaybı (heparan sülfat) ve damar geçirgenliğinde artış meydana gelmektedir. Proteoglikan bir molekül olan



Resim 3a: Diabetik makula ödemi (intraretinal+subretinal sıvı) SMK: 330 μ .



Resim 3b: İntravitreal ranibizumab enjeksiyonundan 1 ay sonra SMK: 205 μ .

Danaproid sodyum 6 hafta süreyle uygulandığında, retrospektif incelemede makuler sert eksüdalarda anlamlı azalma sağladığı görülmüştür.³⁵

Kalsiyum dobesilat, diabetik retinopatide mikrovasküler geçirgenliği azaltmakta ve antioksidan özellikte olmasına karşın, yapılan randomize klinik çalışmada retinopatinin ilerlemesinde faydalı etkisi saptanmamıştır.^{36,37} Son zamanlarda yapılan randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmada erken diabetik retinopatisi olan tip 2 diabetli olgulara 24 ay boyunca günlük 2 g kalsiyum dobesilat tedavisi uygulanmıştır. Sonuçta glisemik kontrolden bağımsız olarak kan-retina bariyerinin korunmasında etkin olduğu tespit edilmiştir.³⁸

Diabetik nefropatiye bağlı anemi tedavisinde kullanılan Eritropoietin uygulaması ile hastalarda retinal sert eksüdalarda azalma tespit edilmiştir.³⁹ Yapılan güncel çalışmalarda ise proliferatif diabetik retinopatide iskemiye bağlı olarak intravitreal Eritropoietin seviyelerinin arttığı ve yeni damar oluşumuna yol açtığı belirlenmiştir.⁴⁰

Kronik renal yetmezliğe bağlı ekstrakorporeal dialize alınan hastalarda heparin etkisi ile yine sert eksüdalarda azalma görülmüştür.⁴¹ Bu etkinin, azalmış renal fonksiyonlara bağlı makulada sert eksüda depolanmasından kaynaklandığı bildirilmiştir.⁴²

Aspirin ile yapılan çalışmada 9 yıl süreyle 650 mg/g kullanımı sonrasında plasebo ile karşılaştırıldığında görme kaybını önlemede etkisiz olduğu, ayrıca vitreus kanaması riskinde artışa neden olmadığı tespit edilmiştir.⁴³

Son dönemlerde yapılan güncel çalışmalarda Lisinopril'in (anjiyotensin converting inhibitör) 2 yıl süreyle kullanımı, diabetik retinopati ilerlemesini engellemede etkili olmuştur. Ancak antihipertansif tedavi ile aynı etkinin elde edilip edilmeyeceği ve bu grup ilaçlara spesifik olup olmadığı konusunda şüpheler bulunmaktadır.⁴⁴

Yine güncel olarak Octreotid (somatostatin sentetik analogu) ile yapılan 23 olguluk bir çalışmada 15 ay süreyle tedavi verilmiştir. Sonuçta yararlı etkisinin izlendiği, ancak dozların toksik olduğu bildirilmiştir.⁴⁵

Pegvisomant (büyüme hormonu reseptör blokörü) ile yapılan 24 olguluk bir çalışmada 3 ay süreyle tedavi verilmiştir. IGF-1 düzeylerinde %50 azalma saptanmıştır, ancak retinopatide etkisiz olduğu belirtilmiştir.⁴⁶

Yakın gelecekte Protein Kinaz C inhibitörleri, VEGF inhibitörleri ve intravitreal kortikosteroid implantları diabetik retinopati tedavisinde yeni alternatifler olacaktır. Medikal tedavideki gelişmeler ile diabetik retinopatiye bağlı körlüklerin yanısıra daha ileri tedavi yöntemleri olan lazer fotokoagülasyon ve vitreoretinal cerrahiye gereksinim de azalacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP et al.: High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1245-1251.
2. Di Leo MA, Ghirlanda G: Potential therapeutic effect of antioxidants in experimental diabetic retina: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations. *Fren Radic Res*. 2003;37:323-330.
3. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:1234-1244.
4. Hammes HP, Martin S, Federlin K et al.: Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:11555-11558.
5. Kern TS, Engerman RL: Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*. 2001;50:1636-1642.
6. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K et al.: Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). *Control Clin Trials*. 1999;20:493-510.
7. Ishii H, Jirousek MR, Koya D et al.: Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*. 1996;272:728-731.
8. The PKC-DRS Study Group: The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*. 2005;54:2188-2297.
9. Strom C, Sander B, Klemp K et al.: Effect of ruboxistaurin on blood-retinal barrier permeability in relation to severity of leakage in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3855-3858.
10. Aiello LP, Clermont A, Arora V, et al.: Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:86-92.
11. Peter A. Campochiaro, The C99-PKC412-003 Study Group: Reduction of Diabetic Macular Edema by Oral Administration of the Kinase Inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:922-931.
12. Entezari M, Ahmadieh H, Dehghan MH et al.: Posterior sub-tenon triamcinolone for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15:746-750.
13. Verma LK, Vivek MB, Kumar A et al.: A prospective controlled trial to evaluate the adjunctive role of posterior subtenon triamcinolone in the treatment of diffuse diabetic macular edema. *J Ocular Pharm and Therapeutics*. 2004;20:277-284.
14. Javadzadeh A.: The effect of posterior subtenon methylprednisolone acetate in the refractory diabetic macular edema: a prospective nonrandomized interventional case series. *BMC Ophthalmol*. 2006;6:15.
15. Machemer R, Sugita G, Tano Y.: Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Tr Am Ophth Soc*. 1979;77:171-180.
16. Jonas JB, Sofker A.: Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:425-427.
17. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC et al.: Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3845-3849.
18. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al.: Intravitreal Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2002;109:920-927.

19. Massin P, Audren F, Haouchine B et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology*. 2004;111:218-224.
20. Batioğlu F, Özmert E, Parmak N, Çelik S: Two-Year Results Of Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection For The Treatment Of Diabetic Macular Edema. *Int Ophthalmol*. 2007; Apr 24 (E-pub ahead of print)
21. Zacks, David N. MD, PhD; Johnson, Mark W. MD: Combined Intravitreal Injection of Triamcinolone acetonide and Panretinal Photocoagulation for concomitant Diabetic Macular Edema and Proliferative Diabetic Retinopathy. *Retina*. 2005;25:135-140.
22. Zein WM; Nouredin BN, Jurdi FA et al.: Panretinal Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone Acetonide for the Management of Proliferative Diabetic Retinopathy with Macular Edema. *Retina*. 2006;26:137-142.
23. Teresio Avitabile, MD; Antonio Longo, MD; Alfredo Reibaldi, MD.: Intravitreal Triamcinolone Compared With Macular Laser Grid Photocoagulation for the Treatment of Cystoid Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:695-702.
24. Kang SW, Sa HS, Cho HY et al.: Macular Grid Photocoagulation After Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Diffuse Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:653-658.
25. Mruthyunjaya P, Khalatbari D, Yang P et al.: Efficacy of low-release-rate fluocinolone acetonide intravitreal implants to treat experimental uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1012-1018.
26. Mohammad DA, Sweet BV, Elnor SG.: Retisert: is the new advance in treatment of uveitis a good one? *Ann Pharmacother*. 2007;41:449-454.
27. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA et al.: for the 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;125:309-317.
28. Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM et al.: VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2408-2413.
29. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A et al.: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) Therapy for Persistent Diffuse Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2006;26:999-1005.
30. Cunningham ET, Jr. Adamis AP, Altaweel M et al.: A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112:1747-1757.
31. Chun DW, Heier JS, Topping TM et al.: A Pilot Study of Multiple Intravitreal Injections of Ranibizumab in Patients with Center -Involving Clinically Significant Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2006;113:1706-1712.
32. Dodson PM, Gibson JM. Long term follow-up of and underlying medical conditions in patients with diabetic exudative maculopathy. *Eye*. 1991;5:699-703.
33. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, et al.: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1079-1084.
34. Dale J, Farmer J, Jones AF, et al.: Diabetic ischaemic and exudative maculopathy: are their risk factors different? *Diab Med*. 2000;17:47.
35. van der Pijl JW, van der Woude FJ, Swart W et al.: Effect of danaparoid sodium on hard exudates in diabetic retinopathy. *Lancet*. 1997;350:1743-1745.
36. Berthel P, Farine JC, Barras JP.: Calcium dobesilate: pharmacological profile related to its use in diabetic retinopathy. *Int J Clin Pract*. 1999;53:631-636.
37. Haas A, Trummer G, Eckhardt M et al.: Effect of calcium dobesilate on progression of diabetic retinopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1995;207:17-21.
38. Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM et al.: Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;9.
39. Berman DH, Friedman DH.: Partial absorption of hard exudates in patients with diabetic end-stage renal disease and severe anemia after treatment with erythropoietin. *Retina*. 1994;14:1-5.
40. Hernández C, Fonollosa A, Garcia-Ramirez M et al.: Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 2006;29:2028-2033.
41. Janknecht P, Schumann P, Hansen LL.: Reduction of retinal exudates in diabetic retinopathy after heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation (HELP). A case report. *Eur J Ophthalmol*. 1996;6:340-342.
42. Matsuo T.: Disappearance of diabetic macular hard exudates after hemodialysis introduction. *Acta Med Okayama*. 2006;60:201-205.
43. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Effects of Aspirin Treatment on Diabetic Retinopathy. ETDRS Report Number 8. *Ophthalmology*. 1991;98:757-765.
44. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al.: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet*. 1998;351:28-31.
45. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C et al.: The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy; a randomized controlled study. *Diabetes Care*. 2000;23:504-509.
46. Growth Hormone Antagonist for Proliferative Diabetic Retinopathy Study Group.: The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2001;108:2266-2272.