

# Diabetik Retinopati ve Medikal Tedavisi

## DIABETIC RETINOPATHY AND ITS MEDICAL MANAGEMENT

Dr. Fatih ÖZCURA,<sup>a</sup> Dr. Mehmet Rami HELVACI<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları Kliniği, <sup>b</sup>İç Hastalıkları Kliniği, Dumlupınar Üniversitesi Hastanesi, KÜTAHYA

### Özet

Diabetik retinopati (DR) günümüz gelişmiş toplumlarında körlüğün en önemli nedenlerinden biridir. Diabetes mellitus (DM) süresi uzadıkça DR ortaya çıkma riski artmaktadır. DM süresi dışında DM regülasyonun kötü olması, hipertansiyon, hiperlipidemi, böbrek hastalığı gibi bazı faktörler de DR gelişimini ve progresyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle DR tedavisinde ilk basamağı sistemik risk faktörlerinin regüle edilmesi oluşturur. DR tedavisinde temeli laser fotokoagülasyon ve vitreoretinal cerrahi oluşturmaya rağmen son yıllarda medikal tedavi alanında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Antioksidanlar, aldoz redüktaz ve ileri glikolizasyon son ürün inhibitörleri, protein kinaz C inhibitörleri, vasküler endotelial growth faktör inhibitörleri (VEGF) ve intravitreal kortikosteroid enjeksiyonu DR medikal tedavisinde kullanılan ajanlardır. Medikal tedavide olan gelişmeler ile DR gelişimi ve progresyonu yavaşlatılmakta, özellikle kortikosteroidlerin ve VEGF inhibitörlerinin intravitreal enjeksiyonlarıyla oluşan DR belirli ölçüde geri çevrilebilmektedir. Medikal tedavide olan gelişmeler ile DR'ye bağlı olan körlükler azaltılabileceği gibi daha destrüktif tedavi yöntemleri olan laser fotokoagülasyonu ve vitreoretinal cerrahinin uygulanacağı hasta sayısı da azalacaktır.

**Anhtar Kelimeler:** Diabetik retinopati, medikal tedavi

**Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2006, 15:132-139**

### Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most frequent causes of blindness in developed countries and its risk increases by duration of diabetes mellitus (DM). Other than the duration of DM, inappropriate blood glucose regulation, hypertension, hyperlipidemia, and renal diseases like some other coexisting disorders also affect development and progression of DR, inappropriately. Therefore, first step in treatment of DR is regulation of the systemic risk factors. Although laser photocoagulation and vitreo-retinal 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), and intravitreal corticosteroid injection are some of the medical treatment modalities of DR. Secondary to the advanced medical treatment modalities, development and progression of DR can be delayed and, especially with the intravitreal injections of corticosteroids and VEGF inhibitors, DR can be reversed in some extent. Beside the decrease in number of DR-induced blindness cases, number of cases requiring laser photocoagulation and vitreo-retinal surgery like some more destructive approaches can also be reduced by the advances in medical approaches.

**Key Words:** Diabetic retinopathy, medical management

**D**iabetes mellitus (DM) dokuların insüline rezistansı veya insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır. DM kronik hiperglisemi ile seyrederek ve başta göz, böbrek ve periferik sinirler olmak üzere tüm mikro ve makrovasküler sistemleri etkiler. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte mikrovasküler komplikasyonlar

diabetteki mortalite ve morbiditenin esas nedenini oluşturmaktadır. Uzun süredir devam eden hipergliseminin, vasküler endotelial hasarla sonuçlanan bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir.<sup>1,2</sup>

İnsülin ve diğer antidiabetik ilaçların keşfi ile DM hastalarının yaşam sürelerinde belirgin artış olurken diğer komplikasyonlarla birlikte diabetik retinopati (DR) görülme sıklığı da artmıştır. Günümüzde batılı toplumlarda 40-65 yaş grubunda DR körlüğün en önemli nedenlerinden biridir.<sup>3</sup>

Göz DM'de en sık etkilenen organlardan birisidir. DM'ye bağlı retinopatinin ortaya çıkmasında en önemli faktör hastalığın süresidir. Hastalık ortaya çıktıktan 20 yıl sonra tip 1 DM'li hastaların

**Geliş Tarihi/Received:** 18.06.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.09.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Fatih ÖZCURA  
Dumlupınar Üniversitesi Hastanesi  
Göz Hastalıkları Kliniği, DPÜ Merkez Kampüs,  
43100, KÜTAHYA  
fatihozcura@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

hemen hemen tamamında, tip 2 DM'li hastaların ise %60'ından fazlasında DR bulgularına rastlanmaktadır. Günümüzde DR'nin tam anlamıyla tedavisi olmamakla birlikte, mevcut tedavi yöntemleriyle hastalarda ortaya çıkabilecek görme kayıplarının mümkün olduğunca engellenmesi ve/veya en aza indirilmesi amaçlanmaktadır.<sup>2</sup>

Dünyada DM insidansı %1.5-2.5 oranında bildirilmektedir.<sup>3</sup> Diabetik popülasyonun yaklaşık %25'inde herhangi bir seviyede DR vardır ve bunun %5'i proliferatif diabetik retinopatidir (PDR). Amerika Birleşik Devletleri'nde Framingham grubu tarafından yapılan çalışmada herhangi bir düzeyde retinopati; 5 yıldan kısa süreli diabetiklerde %5, 5-9 yıl arasındakilerde %30, 10-14 yıl arasındakilerde %45 ve 15 yıldan uzun süreli hastalarda %62 olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup> Wisconsin grubunun yaptığı epidemiyolojik çalışmada ise hastalar 30 yaş altı ve üstü diabetikler olarak iki grupta incelenmiştir. Otuz yaş altındaki diabetiklerde, hastalık süresi 5 yıldan az olanlarda retinopati %17, 15 yıl üstünde ise %98 bulunmuştur. Otuz yaş üstünde DM tanısı konulan grupta insülin kullanmayanlarda, 5 yıldan az diabetik olanlarda retinopati %17-29, 15 yıl üstünde ise %50-63 olarak saptanmıştır. İnsüline bağımlı grupta 5 yıl altında retinopati oranı %40 iken, 15 yıl üstünde %85'tir.<sup>4,5</sup>

Puberteden önce başlayan DM'de retinopati puberte çağında hızlanır. En hızlı retinopati gelişimi bu grupta görülür. Başlangıç yaşı ilerledikçe tip 1 diabetlilerde DR gelişim hızı da düşmektedir. Tip 2 diabette tanı sırasında DR bulunma olasılığı, tip 1 diabete göre daha yüksektir ancak zaman içinde retinopati gelişme oranı daha düşüktür. Yetmiş yaş üstü diabetiklerde ise retinopati görülme olasılığı oldukça azdır.<sup>3</sup>

### Diabetik Retinopati Seyrini Etkileyen Faktörler

DR bulgularının ortaya çıkışını ve ilerleyişini etkileyen faktörleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

**1. Hastalığın süresi:** Hastalığın süresi uzadıkça DR bulgularına rastlama olasılığı artmaktadır. DM tanısı konulduktan 20 yıl sonra tip 1 DM hastalarının hemen hemen tamamında, tip 2 DM hastalarının ise %60'ından fazlasında herhangi bir seviyede DR bulgularına rastlanmaktadır.<sup>2,4,5</sup>

**2. Kan glikoz düzeyinin kontrolü:** "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" çalışma grubu yaptığı geniş, randomize klinik çalışmada yoğun insülin tedavisi ve DM monitorizasyonu ile konvansiyonel tedavi karşılaştırılmış ve yoğun insülin tedavisi ile DR başlangıcının veya ilerleyişinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>6</sup>

**3. Böbrek hastalığı:** Proteinüri, yükselmiş kan üre nitrojeni ve kreatinini ile karakterize kronik böbrek hastalığı retinopati gelişimini hızlandıran bir faktördür.<sup>7</sup>

**4. Sistemik hipertansiyon:** Yükselmiş kan basıncının DR ortaya çıkmasında risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>7,8</sup>

**5. Gebelik:** Diabetik hastalarda gebelikle birlikte retinopati gelişme riski artmakta aynı zamanda gebelik öncesi retinopati varsa gebelik döneminde seyri hızlanabilmektedir.<sup>9</sup>

**6. Hiperlipidemi:** DR seyrinde olumsuz etkileri olup, özellikle sürecin bir parçası olan sert eksudaların gelişimini hızlandırmaktadır.<sup>10</sup>

**7. Oküler faktörler:** Glokomlu gözlerde ve miyopik gözlerde DR gelişme olasılığının daha az olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup>

### Diabetik Retinopati Sınıflaması

DR sınıflamasında günümüzde kabul edilen "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS) grubunun yaptığı sınıflamadır. Bu sınıflamada DR, nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR) ve PDR olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. NPDR kendi içinde hafif, orta, şiddetli, çok şiddetli olmak üzere dört, PDR ise erken ve yüksek riskli olarak iki alt gruba ayrılmıştır.<sup>12</sup>

#### Nonproliferatif Diabetik Retinopati (NPDR)

##### A. Hafif NPDR

En azından bir mikroanevrizma

B, C, D, E ve F'de tanımlanan tablolar oluşmamıştır

##### B. Orta NPDR

Yumuşak eksuda, venöz boncuklanma, intraretinal mikrovasküler anomali (İRMA)

C, D, E ve F'de tanımlanan tablolar oluşmamıştır

### C. Şiddetli NPDR

Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur:

- Retinanın dört kadranda da hemoraji ve mikroanevrizma oluşumu
- İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma oluşumu
- En az bir kadranda İRMA oluşumu

### D. Çok şiddetli NPDR

C'de tanımlanan kriterlerden herhangi ikisi veya hepsi mevcuttur

E ve F'de tanımlanan tablolar oluşmamıştır

### Proliferatif Diabetik Retinopati (PDR)

1. Optik diskte (NVD) veya retinanın herhangi bir yerinde (NVE) oluşan neovaskularizasyon

2. Preretinal veya vitreus içi hemoraji
3. Fibröz doku proliferasyonu oluşur

### E. Erken PDR

Neovaskularizasyon mevcuttur

F'de tanımlanan tablo oluşmamıştır

### F. Yüksek riskli PDR

Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur:

- NVD'nin 1/3-1/2 optik disk alanı veya daha fazlası olması
- NVD'ye vitreus içi veya preretinal hemoraji eşlik etmesi
- NVE'nin 1/2 optik disk alanı veya fazlası olup beraberinde vitreus içi veya preretinal hemoraji olması

Diabetik makülopati DR evrelerinin herhangi birinde tabloya eşlik edebilir ve diabetik hastalardaki görme azlığının en önde gelen nedenini oluşturur.<sup>12</sup> Diabetik makülopati fokal maküler ödem, diffüz maküler ödem, iskemik makülopati, diffüz maküler ödem ile iskemik bir arada bulunduğu mikst makülopati ve klinik anlamlı maküler ödem (KAMÖ) olarak beş gruba ayrılmaktadır.<sup>13</sup> Görme kaybı riskini azaltmak için KAMÖ'lü gözlere laser fotokoagülasyon tedavisi önerilmektedir. ETDRS KAMÖ'yü aşağıdaki kriterlerin herhangi birisinin olması şeklinde tanımlamıştır:

1. Maküla merkezinde veya 500 µm içinde retinal kalınlaşma

2. Maküla merkezine 500 µm uzaklık içinde veya sınırında, komşuluğunda retinal kalınlaşmanın olduğu sert eksudalar

3. Büyüklüğü bir disk çapından büyük olan retinal kalınlaşmanın maküla merkezine bir disk çapı uzaklık içinde olması.<sup>12</sup>

ETDRS verilerine göre hafif NPDR'de bir yıl içinde PDR'ye ilerleme riski %5 ve beş yıl içinde yüksek risk PDR'ye ilerleme riski ise %15 olarak görülmüştür. Orta NPDR'de ise bu rakamlar sırasıyla %12-27 ve %33'tür.<sup>12</sup>

Şiddetli NPDR'de bir yıl içinde PDR'ye ilerleme riski %52 ve beş yıl içinde yüksek risk PDR'ye ilerleme riski ise %60, çok şiddetli NPDR'de %75'tir.<sup>12</sup>

### Diabetik Retinopatide Medikal Tedavi

Günümüz DR tedavisinde medikal ajanlara olan ilgi gittikçe artmaktadır. ETDRS çalışma grubunun sonuçlarından sonra rutin uygulama haline gelen laser fotokoagülasyon tedavisi kar-zarar oranı göz önüne alındığında faydası çok olmakla birlikte retina üzerinde laserin destrüktif etki yapmasından dolayı bazı istenmeyen yan etkilere de neden olabilmektedir. Bu yan etkiler maküler ödem (özellikle panretinal fotokoagülasyon sonrası), Bruch membranında rüptür ve koroidal kanama, subretinal neovaskularizasyon, görme alanında skotomlar, epiretinal membran oluşumu, vitreus hemorajisi olarak sıralanabilir.<sup>14-17</sup>

Bu nedenlerden dolayı hastayı tedavi ederken daha yüz güldürücü sonuçlar alabilmek için günümüzde medikal tedaviye verilen önem artmış ve bu alanda çalışmalar devam etmektedir. DR'de medikal tedavi uygulamalarını şu başlıklar altında topalayabiliriz:

**A. Hastanın dahili yönden takibi:** Eski görüşler iyi bir kan şekeri kontrolünün DR seyrini etkilemediği yönündeydi.<sup>18</sup> Bununla birlikte günümüzde kan şekeri regülasyonunun önemi çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. DCCT grubu tip 1 DM hastalarında yoğun tedavi alan (günde üç veya daha fazla insülin enjeksiyonu yapılan ya da insülin pompası kullanan ve günlük kan şekeri takibi dört veya daha fazla yapıp insülin dozu

kontrol edilen hastalar) grubu konvansiyonel tedavi alan (günde bir veya iki kez insülin enjeksiyonu yapıp günlük kan şekeri takibi yapılarak kontrol edilen hastalar) grupla karşılaştırmış ve sonuçta yoğun tedavi alan hastalarda DR ortaya çıkış ve retinopati ilerleme riskinin azaldığını göstermiştir. Aynı zamanda yoğun tedavi alan grupta laser tedavisine olan ihtiyaç da azalmıştır.<sup>6,19</sup> Bu çalışmaya benzer bir çalışma “United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)” grubu tarafından tip 2 DM’li hastalarda yapılmış ve yine yoğun tedavi alanlarda konvansiyonel tedavi alanlara göre anlamlı oranda DR gelişimi ve ilerlemesinin azaldığı görülmüştür.<sup>20,21</sup>

Kan şekerinin iyi kontrol edilmesi dışında DR seyrini olumsuz etkileyen sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi ve böbrek hastalığı gibi sistemik risk faktörlerinin de iyi kontrol edilmesi DR ilerleyişini yavaşlatacaktır.

**B. Farmakolojik tedavi:** Hiperglisemi ile birlikte reaktif oksijen radikalleri ve ileri glikolizasyon son ürünleri artmakta, protein kinaz C (PKC) ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) aktivasyonu olmakta, glikozun aldoz redüktaz ile sorbitole dönüşümü artmaktadır. Farmakolojik tedavide de hedeflenen DR patogenezinde rolü olan bu biyokimyasal ve moleküler düzeydeki olayları belli basamaklarda durdurmaya çalışmaktadır. Bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleri şu şekilde sıralanabilir (Tablo 1):

**1. Antioksidanlar:** Hiperglisemi ile birlikte mikrovasküler hasara neden olan serbest oksijen radikalleri artmaktadır. Hayvan çalışmalarında E vitamini gibi antioksidanların kullanımı ile DM’ye bağlı vasküler disfonksiyonların bir miktar önlenildiği gösterilmiştir.<sup>22</sup> DR’si olmayan veya minimal düzeyde olan hastaların dört ay boyunca yüksek doz E vitamini ile tedavisi sonucu retina kan akımı bozukluklarında anlamlı düzelmeler görülmüştür.<sup>23,24</sup> Bununla birlikte günümüzde DR tedavisi için antioksidanların kullanımına yönelik klinik çalışmalar yoktur.

**2. Aldoz redüktaz inhibitörleri:** Hiperglisemi ile birlikte aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve bunu takiben hücre içinde sorbitol konsantrasyonu art-

**Tablo 1.** Diabetik retinopatide medikal tedavi seçenekleri.

1. Antioksidanlar
  - E Vitamini
  - C Vitamini
2. Aldoz redüktaz inhibitörleri
  - Sorbinil
  - Ponalrestat
3. İleri glikolizasyon son ürün inhibitörleri
  - Aminoguanidin
  - Pimagedin
4. Protein kinaz C inhibitörleri
  - Ruboksistaurin
  - PKC412
5. Vasküler endotelial growth faktör inhibitörleri
  - Pegaptanib
  - Ranibizumab
  - Bevacizumab
  - Anecortave asetat
6. İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonu
  - Triamsinolon asetonid
  - Flusinolon asetonid
  - Deksametazon

makta, artan sorbitol ise osmotik etki yaparak hücre hasarına neden olmaktadır.<sup>25</sup> Sorbinil bir aldoz redüktaz enzim inhibitörü olup “Sorbinil Retinopathy Trial (SRT)” çalışma grubu tarafından DR üzerine etkinliği araştırılmıştır. Sonuçta sorbinil kullanan ve plasebo kullanan kontrol grubu hastalar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Yaklaşık olarak %7 vakada da sorbinil kullanan hastalarda hipersensivite reaksiyonları gözlenmiştir.<sup>26</sup> Bu alandaki klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

**3. İleri glikolizasyon son ürün inhibitörleri:** Hiperglisemi halinde glikoz proteinlerin yan zincirlerine bağlanarak fonksiyonu az veya fonksiyonu olmayan ürünlerin oluşmasına neden olur ve bunlar ileri glikolizasyon son ürünleri olarak adlandırılır.<sup>27</sup> Aminoguanidin bu ürünlerin oluşmasını engelleyen bir inhibitördür ve deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> İnsan üzerinde yapılan çalışmalarda alınan ilk sonuçlar, aminoguanidinin retinopati ilerleyişini yavaşlattığını ancak anemiye neden olduğunu göstermiştir.<sup>29</sup> İleri glikolizasyon son ürün inhibitörleri için yapılan çalışmalar de-

vam etmekte olup şu an DR tedavisinde klinik kullanıma giren ilaç yoktur.

**4. PKC inhibitörleri:** PKC birçok fizyolojik ve patolojik olayda rol alan bir enzim grubudur. PKC'nin alfa, beta, gama delta, epsilon, eta, teta, xi, iota gibi birçok izoformu vardır.<sup>30</sup> DR patogenezinde daha çok beta izoformu üzerinde durulmaktadır. PKC aktivasyonu ile bazal membranda kalınlaşma, vasküler geçirgenlik ve/veya kan akımında değişiklik olmaktadır.

Ruboksistaurin (RBX, LY333531) PKC beta izoenzimine selektif inhibisyon yapan bir ajandır. RBX ile yapılan hayvan çalışmalarında DM'ye bağlı retinopati, nefropati ve periferik nöropati gibi komplikasyonlara karşı faydalı etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan faz 1 klinik çalışmalarda da iyi tolere edildiği ve DM'ye bağlı retina kan akımı bozukluklarında düzelmeye sağladığı bildirilmiştir.<sup>31</sup> Ruboksistaurinin faz 3 klinik çalışmaları da tamamlanmış olup onay için FDA'ya başvurusu yapılmıştır. Onay alması durumunda DR medikal tedavisi için ruboksistaurinin oral formu satışa sunulacaktır.

PKC412 ise nonspesifik PKC inhibitörü olup hayvan çalışmalarında retinal ve koroidal neovaskülarizasyonu önlemede etkili olduğu bulunmuştur.<sup>32</sup> "Campochiaro PA; C99-PKC412-003 Study Group" 141 NPDR hastası üzerinde yaptığı çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada 100 ve 150 mg günlük oral PKC412 kullananlarda anlamlı olarak diabetik maküler ödemin gerilediğini ve görme keskinliğinin arttığını bildirmiştir. Aynı yayında oral PKC412 kullanımının potansiyel bir karaciğer toksisitesi olduğu da belirtilmektedir.<sup>33</sup> PKC412 için yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir.

**5. VEGF inhibitörleri:** VEGF retina pigment epitel hücreleri başta olmak üzere gangliyon hücreleri ile retinal vasküler yataktaki endotel hücrelerinden salınan ve vaskülogenezisin sağlanmasında önemli bir faktördür. Bununla birlikte patolojik angiogeneziste de önemli role sahiptir. Spilbury ve ark. rat gözleri üzerinde yaptığı deneysel çalışmada rekombinant adenovirus vektör ile retinada aşırı VEGF üretiminin angiogenezisi uyardığı ve koroidal neovaskülarizasyonla sonuçlandığını gös-

termiştir.<sup>34</sup> DM'li hastalarda alınan vitreus örneklerinde de PDR'li gözlerde NPDR'li gözlere oranla VEGF konsantrasyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup>

Pegaptanib (EYE001) anti VEGF özelliği olan bir ajan olup eksüdatif tip yaşa bağlı maküler dejenerasyonda etkinliği gösterilmiştir. İntravitreal enjeksiyon halinde kullanılıp her 6 haftada bir tekrarlanmaktadır.<sup>36</sup> Pegaptanibin intravitreal enjeksiyon şeklinde eksüdatif tip yaşa bağlı maküler dejenerasyon tedavisinde kullanılması Aralık 2004'te FDA tarafından onaylanmış olup ticari preparatı Ocak 2005'te piyasalara sürülmüştür.

Anti VEGF özelliği olan Pegaptanibin yaşa bağlı maküler dejenerasyon dışında ödem ve neovaskülarizasyonla seyreden diğer retinal hastalıkların tedavisinde kullanılması için çalışmalar devam etmektedir. Bu hastalıkların başında DR ve retinal ven tıkanıklığı gelmektedir. Pegaptanibin DR tedavisinde kullanılması için yapılan faz 2 klinik çalışmalarda başarılı sonuç bildirilmekte olup faz 3 klinik çalışmalar devam etmektedir.<sup>37</sup>

Ranibizumab pegaptanibten sonra Haziran 2006 tarihinde eksüdatif tip yaşa bağlı maküler dejenerasyon tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan diğer anti VEGF ilaçtır. Bu iki ilacın da DR tedavisinde etkinliği olup yakın gelecekte bu endikasyonla da onay alması beklenmektedir. Bevacizumab ve anecortave asetat diğer anti VEGF ilaçlardır ve ikisinde DR tedavisinde kullanılmasına yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir. Bevacizumab için yapılan klinik çalışmalar faz 2, anecortave asetat için ise faz 1 aşamasında devam etmektedir.

**6. İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonu:** Kortikosteroidler vasküler geçirgenliği azaltmaları, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkilerinden dolayı tıpta geniş kullanım alanı bulmuşlardır. Çeşitli göz hastalıklarında da topikal, sistemik ve perioküler enjeksiyonlar şeklinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Kortikosteroidlerin intravitreal enjeksiyon şeklinde kullanılmasıyla retinada daha etkin konsant-

rasyonlar elde edileceği düşünülerek ilk olarak 1970'lerde hayvanlarda intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonları yapılmış ve etkili sonuçlar alındığı bildirilmiştir.<sup>38</sup> DR'de İVTA uygulaması ile diabetik maküler ödem, sert eksuda ve neovaskülarizasyonlarda gerileme olduğu bildirilmektedir.<sup>39-41</sup>

İlk olarak 2001'de Jonas ve Söfker lasere cevapsız diabetik maküler ödemi olan hastada İVTA uygulamasının etkisini göstermişler ve bundan sonra birçok çalışmada İVTA uygulaması ile DR tedavisinde etkili sonuçlar alındığı bildirilmiştir.<sup>39</sup>

Özellikle diabetik maküler ödem tedavisinde İVTA enjeksiyonu ile yapılan çalışmalar incelendiğinde hepsinde ortalama olarak 3-6 ayda nükslerden bahsedilmekte ve bu durum triamsinolon asetonidin vitreustan eliminasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Tekrarlanan enjeksiyonlarla olumlu sonuçlar alınması da bunu doğrulamaktadır.<sup>42</sup>

Intravitreal uygulamanın etkinliğini artırmak için günümüzde vitreusta daha uzun süre kortikosteroid konsantrasyonları sağlayacak implantlar üzerinde çalışılmaktadır. Bu alanda en büyük gelişme intravitreal flusinolon asetonid implantlarında olmuştur. İntravitreal flusinolon implantlarının kronik noninfeksiyöz arka segment üveitlerinde 3 yıla kadar etkinliği gösterilmiş olup bu endikasyonda kullanılması Nisan 2005'te FDA tarafından onay almıştır.<sup>43</sup> İmplant cerrahi olarak 3-4 mm.lik kesiden yerleştirilebilmektedir. Diabetik maküler ödem tedavisinde de intravitreal flusinolon implantlarının etkinliği bildirilmekte olup bu alandaki klinik çalışmalar faz 3 aşamasında devam etmektedir. Yeni geliştirilen implant şekli cerrahi implant şeklinde değil vitreusa enjekte edilebilecek formda olup uygulanması daha kolaydır.

Diabetik maküler ödem tedavisinde kullanılmak üzere intravitreal deksametazon ve triamsinolon asetonid implantları üzerine de çalışmalar devam etmektedir. İntravitreal deksametazon implantı için yapılan klinik çalışmalar faz 3,

triamsinolon asetonid implantı için ise faz 1 aşamasındadır.

Sonuç olarak, günümüzde körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olan DR için medikal tedavi alanında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu alanda onay almış bir ticari preparat henüz olmamakla birlikte yapılan klinik çalışmalar son aşamalara gelmiştir. PKC inhibitörleri, VEGF inhibitörleri ve intravitreal kortikosteroid implantları yakın gelecekte DR tedavisi için yeni alternatifler olacaktır. Medikal tedavide olan gelişmeler ile DR'ye bağlı olan körlükler azaltılabileceği gibi daha destrüktif tedavi yöntemleri olan laser fotokoagülasyonu ve vitreoretinal cerrahinin uygulanacağı hasta sayısı da azalacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Merime TJ. Diabetic retinopathy: A synthesis of perspectives. *N Engl J Med* 1990;322:978-83.
2. Flynn HW, Bressler SB, Brown GC, Meredith T, Regillo CD, Isernhagen RD. Diabetic Retinopathy. Basic and Clinical Science Course Section 12. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2000-2001. p.88-109.
3. Bayraktar Z. Diabetik retinopati epidemiyolojisi. 2. Baskı. İstanbul: Dilek Ofset; 2000. p.1-9.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-6.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-32.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
7. Parving HH. Benefits and cost of antihypertensive treatment in incipient and overt diabetic nephropathy. *J Hypertens Suppl* 1998;16:99-101.
8. Klein BE, Klein R, Moss SE, Palta M. A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113:601-6.
9. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996;103:1815-9.

10. Chew EY. Diabetic retinopathy and lipid abnormalities. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:59-62.
11. Rand LI, Krolewski AS, Aiello LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985; 313:1433-8.
12. Aiello LM, Cavallerano J, Aiello LP. Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. Albert DM, Jakobiec FA. *Principles and practice of ophthalmology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p.1903-9.
13. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji*. 4. Basım. İstanbul: Tayf Ofset; 2001. s.469-70.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
15. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987;94:761-74.
16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 3. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:254-64.
17. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:265-72.
18. Engerman R, Bloodworth JM Jr, Nelson S. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes* 1977;26:760-9.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102:647-61.
20. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res* 1990;13:1-11.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
22. Kunisaki M, Bursell SE, Clermont AC, et al. Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 1995;269:239-46.
23. 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;22:1245-51.
24. Bursell SE, King GL. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45:169-82.
25. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1975;26:521-36.
26. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1234-44.
27. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984;101:527-37.
28. Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:11555-8.
29. 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.
30. Shen GX. Selective protein kinase C inhibitors and their applications. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2003;3:301-7.
31. 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;54:2188-97.
32. Seo MS, Kwak N, Ozaki H, et al. Dramatic inhibition of retinal and choroidal neovascularization by oral administration of a kinase inhibitor. *Am J Pathol* 1999;154:1743-53.
33. Campochiaro PA; C99-PKC412-003 Study Group. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:922-31.
34. Spilisbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2000;157:135-44.
35. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
36. Eyetech Study Group. Preclinical and phase IA clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:143-52.
37. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.

38. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;77:171-80.
39. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-7.
40. Ciardella AP, Klanck J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: An optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1131-6.
41. Jonas JB, Sofker A, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide as an additional tool in pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:468-73.
42. Ip MS. Intravitreal injection of triamcinolone: An emerging treatment for diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2004;27:1794-7.
43. Fluocinolone acetonide ophthalmic--Bausch & Lomb: fluocinolone acetonide Envision TD implant. *Drugs R D*. 2005;6:116-9.