

Diabetik Makülopatide Medikal Tedavi*

A. Osman SAATCİ¹

GİRİŞ

Diabet, dünyada görülme sıklığı giderek artan, yarattığı ağır mikrovasküler hasar sonucu oluşan morbidite ve mortalite nedeniyle üzerinde yoğun çalışma yapılan bir hastalıktır. Diabetik retinopati, çalışan nüfusta körlüğün en önde gelen nedenidir. Diabetik retinopatinin ortaya çıkmasını engelleme, şiddetini azaltma ve yaratacağı hasarı önleme yönünden bilimsel çalışmalar tüm hızıyla sürmektedir.

Diabetik retinada saptanan biyokimyasal değişiklikler şunlardır:¹⁻³ artmış oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu, nonenzimatik glikolizasyon, poliol yolu, artmış nitrik oksit. Şekilde diabetik makula ödeminin ve proliferatif diabetik retinopatinin patogenezi özetlenmiştir.

DIABETİK MAKÜLOPATİDE MEDİKAL TEDAVİ

A. Sistemik Faktörlerin Kontrolü

1. Glisemik kontrol
2. Kan basıncı kontrolü
3. Lipidlerin kontrolü

B. PKC-B İnhibitörleri

C. VEGF İnhibitörleri

1. Anti-VEGF Ajanlar
2. İntravitreal steroidler (Triamsinolon, Fluosinolon, Deksametazon)

A. Sistemik Faktörlerin Kontrolü

1. Glisemik Kontrol

Metabolik durumun kontrolü, diabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde mutlak gereklidir. Glisemik kontrolün en önemli göstergelerinden birisi HbA1c'dir. Normal değer %3-6 arasındadır. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁴, 10 yıldan kısa süreli diabetik olan ve çalışma başlangıcında 30 yaşın altında olan 1441 hastada gerçekleştirilmiştir. DCCT'nin sonuçlarına göre, intensif tedavi ile glisemik kontrolü, konvansiyonel tedaviye göre

daha başarılı olup, retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir. Nitekim, konvansiyonel tedavide HbA1c ortalama %9.1 iken, bu oran intensif tedavide %7.2'dir. Her %10'luk HbA1c düşüşü retinopatinin ilerleme riskini %35-40 azaltır. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS)^{5,6} ise tip 2 diabette, sıkı glisemik kontrolünün, yeni tanı almış 5102 hastada, retinopati olasılığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. UKPDS'te her %1'lik HbA1c düşüşü ile mikrovasküler komplikasyonların %35 oranında azaldığı ortaya konulmuştur. Amerikan Diabet Cemiyeti, HbA1c'nin %7'nin altında, açlık kan glukoz düzeyinin de 110 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir.⁷

2. Kan Basıncı Kontrolü

Diabetik retinopatinin progresyonunda ve diabetik maküler ödemin insidansında yükselmenin, yüksek diastolik basınçla ilgili olduğu bilinmektedir.⁸ Önerilen, kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır.

Avrupa'da 354 hastada multisentrik olarak insüline-bağlı diabetik olgularda Lisinopril (ACE inhibitörü) kullanımı ile retinopati ilerlemesi arasındaki ilişki araştırılmıştır (EURODIAB)⁹. Hastalar hipertansif olmayıp, %85'i normoalbuminemik, %15'i ise mikroalbuminemiktir. 24 aylık takip sonrası, retinopati progresyonunda %73 oranında risk azalması, proliferatif evreye geçişte %82 oranında risk azalması saptanmıştır. ACE inhibitörlerinin sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak mı retinopati üzerinde olumlu etki ettiği, yoksa direkt etkilerinin de olup olmadığı halen belirsizdir.

3. Dislipidemik Kontrol

Özellikle, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri genellikle artmış, HDL düzeyleri ise düşmüştür. ETDRS te¹⁰, total kolesterol seviyesi 240 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, sert eksuda görülme olasılığı 200 mg/dl'nin altında total kolesterol düzeyi olan hastalara göre 2 kat daha fazladır. Simvastatin gibi lipid düşürücü ajanların retinopati üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

* TOD 38. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

1- Dokuz Eylül Tıp Fakültesi, Göz AD, İzmir, Prof. Dr.

B. Protein Kinaz C İnhibitörleri (PKC İnhibitörleri)¹¹

Şekilden görüleceği gibi PKC, retinopati patogenezinde kilit rol oynar. PKC, retina damar duvarına etkilidir. Düz kas kontraktilitesini değiştirir, sitokinleri etkiler ve bazal membran protein sentezini artırır. Böylece endotel geçirgenliği artar ve anjiyogenezis uyarılır. Halen, parsiyel seçici kinaz blokörü olan PKC 412 (N-benzoylstaurosporine, Novartis-Pharma) ve seçici protein kinaz c inhibitörü olan Ruboxistaurin (Lilly) in diabetik retinopati üzerine etkileri araştırılmaktadır. Ruboxistaurin, PKC β 1- β 2'nin seçici blokörüdür. Daha önce lazer tedavisi olmamış, hafif-orta düzeyde nonproliferatif diabetik retinopatisi olan hastalar seçilerek en az 2.5 yıl izlenmiştir. Makula ödeminde gerileme veya yavaşlama olup olmadığı araştırılmıştır. Sadece, iyi glisemik kontrolü olan hastalarda makula ödemi üzerine olumlu etkisi vardır. Yoksa, lazer uygulama ihtiyacında azalmaya neden olmamıştır. Halen, yeni çalışmalar sürmektedir.

C. VEGF İnhibitörleri

1. Anti-VEGF Ajanları^{2,13-15}

VEGF, ilk kez 1983'te izole edilerek, vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlanmıştır. 46kDa homodimer bir glikoproteindir. VEGF, 121,165,189 ve 206 aminoasitten oluşan 4 peptidlik bir ailedir. Retinal endotel hücrelerinde, diğer endotel hücrelerine göre daha yüksek sayıda VEGF reseptörü vardır. VEGF vasküler endotel hücrelerindeki özgül reseptörlere bağlanarak vasküler geçirgenliği artırır. Sinyal proteinler fosforilasyona uğrar, protein kinaz C- β aktivasyonu olur. VEGF, vazopermeabiliteyi arttırdığı gibi aynı zamanda anjiogenezisi de uyarır. Halen 2 preparat üzerinde çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.

a- Pegabtanib sodium (Macugen-Eyetech-Pfizer) .

Aptamerdir. VEGF 165 izomerine etkilidir. Selektiftir. Macugen, diabetik maküler ödemde denenmektedir. 0.3 mg olarak intravitreal olarak uygulanmaktadır. OCT'de makula kalınlığında bariz incelmeye yol açtığı gösterilmiştir. Önümüzdeki 1-2 yıl içinde piyasaya çıkacaktır.

b- Rhu-Fab (Lucentis-Genentech-Novartis) Pan VEGF inhibitörüdür.

2. İntravitreal Kortikosteroid Uygulanımı^{6,17}

Intravitreal steroidler 3 yolla makula ödemi üzerinde etkilidir:

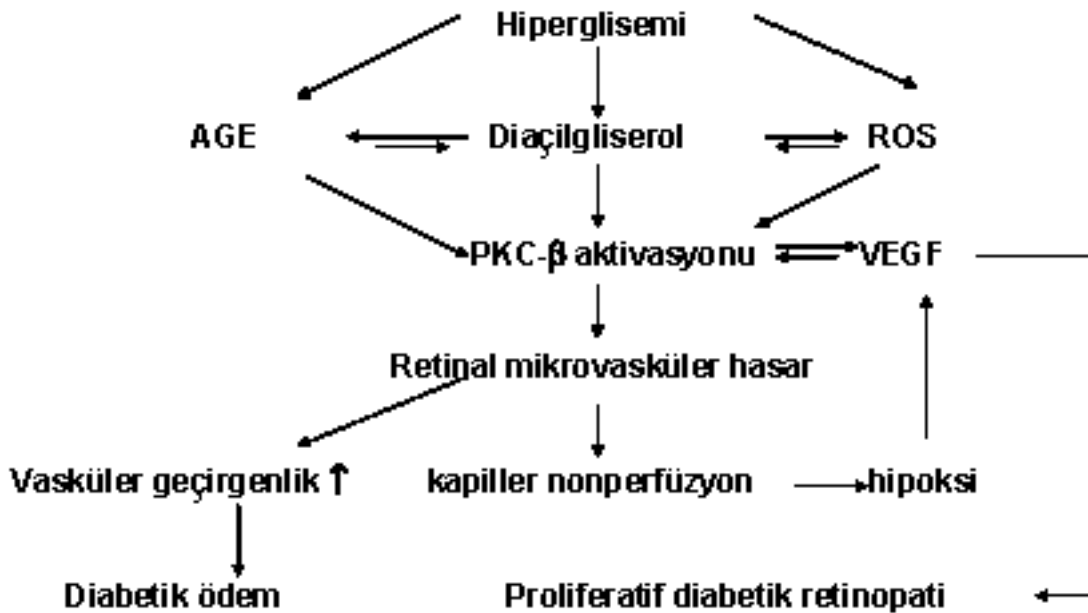
1. VEGF inhibisyonu
 2. Antiinflamatuvar etki
 3. Endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını iyileştirir
- Hala güncel olarak uygulanan 3 tip steroid mevcuttur.

- a) İntravitreal triamsinolon asetonid
- b) Fluosinolon implant
- c) Biodegradabl daksametazon

a) İntravitreal Triamsinolon Asetonid Uygulanımı

Steroidlerin sistemik kullanımı ile ağır ve ciddi sistemik komplikasyonların oluşabilmesi, lokal uygulama seçeneklerinin araştırılmasına yol açmıştır. McQueen ve arkadaşları¹⁸, tavşanlarda 1 mg olarak intravitreal uygulanan triamsinolonun klinik muayenede, ERG'de ve elektron mikroskopik incelemede bir toksisite oluşturmadığını göstermişlerdir.

Martidis ve ark.¹⁹ en az 2 kez lazer tedavisi uygulanmasına rağmen başarı elde edilememiş 16 makula ödemli diabetik olguya 4 mg intravitreal triamsinolon enjekte etmiş ve OCT'de 1. ayda (%55) , 3. ayda (%57.5) ve 6. ayda (%38) makula kalınlığında azalma belirlemişlerdir. Görme keskinliği ise 1. ayda 2.4 Snellen sırası, 3. ayda 2.4 sıra ve 6. ayda ise 1.3 Snellen sırası artmıştır.



Jonas ve ark.²⁰ ise diabetik maküler ödemi olan 20 hastanın 26 gözüne, 25 mg intravitreal triamsinolon enjeksiyonu yapmıştır. Bu gözlerin 8'i psödoftalmik olup, 9'u da daha önce grid lazer ile tedavi edilmiştir. Bir aydan uzun süreli takibi olan 21 gözün 17'sinde (%81) görme artışı saptanmışlardır. Ancak bu çalışmada 6 ay ve daha uzun takibi olan hasta sayısı sadece 7'dir.

Her ne kadar, diabetik maküler ödemde intravitreal triamsinolonun başarılı olduğu izlenimi genel kanı olarak mevcutsa da, halihazırda altın standart olarak kabul edilen lazer uygulamasına olan üstünlüğü randomize çalışmalarda şu ana kadar ortaya konulmamıştır. Ayrıca uygulama dozu, etkinlik süresi, tekrar ne zaman yapılması gerekliliği belirsizdir. Halen 2 mg ve 4 mg'ı karşılaştıran Intravitreal Steroid Injection Study (ISIS) sürmektedir.

Intravitreal triamsinolon uygulamasının sık komplikasyonları şunlardır:

1-Glokom: 75 gözlük bir seride Jonas ve ark.²¹ 25 mg'lık uygulamada olguların %52'sinde 21 mmHg'nin üzerinde oküler tansiyon saptanmışlardır. To, iki ayda pik yapmakta olup grupta ortalama artış 8.3 mmHg'dir. Bu çalışmada 1 göze trabekülektomi yapılması gereksinimi doğmuştur. İlk enjeksiyonda To yükselmişse, tekrar yapılan enjeksiyonda To yine yükselir. Bir diğer çalışmada ise 4 mg'lık uygulama ile 12. haftada 43 gözün 12'sinde (%28) To, 10 mmHg yükselmiştir.²²

2-Endoftalmi(3 şekilde izlenmektedir)²³

- a- Kültür (+) endoftalmi
- b- Kültür (-) endoftalmi
- c- Psödoendoftalmi

Kültür(+) endoftalmi, enjeksiyondan sonraki ilk 14 gün içinde görülmektedir. Insidans %0.45 (440 gözde, 1 göz)²⁴ ve %0.87 (922 gözde 8 göz)²⁵ olarak bildirilmiştir. Nonenfeksiyöz endoftalmi ise %1.6-6.7^{24,26} arasında bildirilmiştir. Genellikle kültür (+) endoftalmiye göre daha erken(2-7 gün) görülür. İlacın taşıyıcısı olan benzil alkolden şüphelenilmektedir. Ancak triamsinolon asetonid milipor filtreden geçirilmesi benzil alkolü süzmek için yeterli değildir. Rodriguez-Coleman ve ark.²⁷ yaptığı bir çalışmada ticari üründe %0.99 oranında olan benzil alkolün, ilacın muhtelif filtrelerden geçirilmesiyle %3.6-4.3'e kadar yükseldiği gösterilmiştir. Bunun nedeni benzil alkolün lipofilik ortamı sevmesinden dolayı triamsinolon kristallerine yapışmasıdır.

3-Katarakt progresyonu

4-Retinal yırtık

5-Intravitreal Hemoraji

b) İntavitreal Fluocinolone Acetonid Uygulanımı

Fluocinolone acetonid (COS Retisert - Bausch and Lomb) implantı rezervuar niteliğindedir²⁸. Yavaş salınımlıdır. Etkinliği 1000 güne kadar sürmektedir. 197 diabetik makula ödemi olan hastada multisentrik çalışma yapılmıştır²⁹. Olgular 2:1 oranında tedavi kontrol grupları arasında ayrılmıştır. Tedavi grubuna 0.5 mg'lık implant yerleştirilmiştir. 12. takip ayında, hasta

grubunda %68.7, kontrol grubunda ise %27.5 oranında maküler kalınlaşmada azalma saptanmış. Buna karşın ilaç grubunda %43 katarakt, %8.7 glokom saptanmıştır.

c) İntavitreal Biodegradbl Deksametazon

Biodegradbl deksametazon (Posurdex-Oculex DDS) 700 µg olarak uygulanmaktadır³⁰. Lazer uygulamasına rağmen makula ödemi sebat eden 165 hastaya 700 veya 350 µg'lık biodegradbl deksametazon intravitreal olarak tatbik edilmiştir.31 700 µg'lık uygulamada ilacın en az 3 ay boyunca süren floresein kaçacağı azalma ve makula kalınlığında incelmeye yol açtığı ispatlanmıştır.

Diabetik makula ödemi tedavisinde yakın gelecekte oral ajanların ve/veya intravitreal uygulanan ajanların önemli bir rol oynayabileceği, sonuçlanan veya süregelen çalışmalardan anlaşılmaktadır. Retina uzmanları için yeni tedavi seçeneklerinin ortaya konulması diabetik makulopati tedavisine de yeni ufuklar getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B.: Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Pathophysiology, screening and novel therapies. Diabetes Care 2003; 26:2653-2664.
2. Das A, McGuire PG.: Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. Prog Ret Eye Res 2003; 22; 721-748.
3. Cunha-vaz JG. Medical treatment of retinopathy of type-2 diabetes. Ophthalmologica 2004; 218: 291-296.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment on diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993; 323: 977-986.
5. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with mefformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). Lancet 1998; 21: 23-31.
6. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with mefformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) Lancet 1998; 352: 854-865.
7. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; 21:23-31.
8. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. Br Med J 1998; 317: 703-713.
9. Chatuverdi N, Sjdie AK, Stephenson JM, et al.: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes: EUCLID study group. Eurodiab. Controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1998; 351: 28-31.
10. Chew EY, Klein ML, Ferris FL III et al.: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudates in diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 22. Arch Ophthalmol 1996; 114: 1079-1084.
11. Aiello LP.: The PKC inhibitor study: What happened. AAO Subspecialty Day, Anaheim, California Nov 2003;14-15.
12. Aiello LP. PKC β inhibition for DME. 5th International Symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, March 11-14, 2004.
13. Adams AP.: Looking forward: Ocular biochemical warfare-The VEGF attack. AAO Subspecialty Day, Orlando, Florida, 2002;18-19.

14. Adamis AP.: Macugen for DME. 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004;11-14.
15. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger CA et al.: A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999; 274: 23463-23467.
16. Kuppermann B.: The role of steroid implants and devices. AAO Subspecialty Day Orlando, Florida, 2002;18-19.
17. Pollack JS.: Overview of the use of intravitreal steroids in retinal disease. AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003;14-15.
18. Mc Cuen BW II, Bessler M, Tano Y et al.: The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 785-788.
19. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-927.
20. Jonas J, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF.: Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:57-61.
21. Jonas J, Kreissig I, Degenring RF.: Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 24-27.
22. Bakri JS, Beer PM.: The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Las Imag* 2003; 34: 386-390.
23. Mosfeghi D.: Complications of intravitreal steroids. AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003;14-15.
24. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A., et al.: Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003; 23: 686-691.
25. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU et al.: Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 791-796.
26. Roth DB, Chieh J, Spiro MJ et al.: Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injections. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1279-1282.
27. Rodriguez-Coleman H, Yuan P, Kim H, et al.: *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1085-1086.
28. Pearson PA.: The steroid device: The CDS study. AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003;14-15.
29. Ip MS. Fluocinolone implant for DME. 5th International Symposium on ocular therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004;11-14.
30. Julia HA. The steroid device: The Oculex study. AAO Subspecialty Day Anaheim, California, 2003;14-15.
31. Kupperman BD, Haller JA, Williams GA, et al.: A phase 2 randomized, multicenter, dose-ranging, controlled, parallel-group trial to assess the safety and efficacy of dexamethasone posterior segment drug delivery system (DEXPS DDS, Posurdex) in the treatment of persistent macular edema. 5th international symposium on ocular pharmacology and therapeutics (ISOPT) Monte Carlo, Monaco, 2004;11-14