

Diyabetik Makula Ödemi ve Tedavi Yaklaşımları

Diabetic Macular Edema and its Treatment Modalities

Raciha Beril Küçümen, Nursal Melda Yenerel

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Diyabetik makula ödemi toplumda sık rastlanılan görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir. Makula ödeminin patogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. Laser fotokoagülasyonu makula ödeminde standart tedavi kabul edilmekle beraber birçok olguda laser tedavisine cevap alınmamaktadır. Laser tedavisi dışında başka tedavi seçeneklerinden de bahsedilmektedir. Bu derlemede diyabetik makula ödeminin etyolojisi, patogenezi, tedavi seçenekleri ve bu konudaki son gelişmeler tartışılmaktadır. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 53-60*)

Anahtar Kelimeler: Diyabetik makula ödemi, diyabet, intravitreal enjeksiyon, anti VEGF, laser fotokoagülasyon, vitreoretinal cerrahi

Summary

Diabetic macular edema is a major cause of visual impairment in the population. The pathogenesis of diabetic macular edema is multifactorial. Laser photocoagulation is considered as the standard treatment method in diabetic macular edema, but in many cases, there is no response to laser therapy. Other therapeutic options have been proposed for the treatment of this condition. In this review, several factors and mechanisms implicated in the etiology of macular edema, its pathogenesis, treatment modalities and the latest developments are being discussed. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 53-60*)

Key Words: Diabetic macular edema, diabetes, intravitreal injection, anti VEGF, laser photocoagulation, vitreoretinal surgery

Giriş

Diabetes mellitus, milattan önce (M.Ö.) 16. yüzyıldan beri bilindiği düşünülen ve mısır papirüslerinde bile tarif edilen bir hastalıktır. Diabetes terimi ilk defa Kapadokyalı Araetus tarafından M.Ö. 2. yüzyılda kullanılmış; 1675 yılında hastalarının idrarındaki tatlılığı keşfeden İngiliz Dr.T.Willis "mellitus" kelimesini eklemiştir. 1857'de Dr.C.Bernard tarafından karaciğerin glukogenezdeki rolü ve fazla glukozun diabetes mellitus ile ilişkisi; 1889'da ise Mering ve Minkowski tarafından pankreasın diabetes mellitus patogenezindeki rolü bulunmuştur. 1921'de insülinin keşfedilmesi ve 1955'te ilk oral antidiyabetiklerden tolbutamide ve carbutamide'in bulunması

ile diabetes mellitus'un tedavisi mümkün olmuş ve hastaların yaşam beklentileri uzamaya başlamıştır. 1940 yılında ilk defa diabetes mellitus'un böbrek ve gözle ilişkili uzun dönem komplikasyonları arasında bağlantı kurulmuştur.¹

Toplumda sık rastlanan ve gözde başta diyabetik retinopati olmak üzere çeşitli patolojilere sebep olan bu hastalığın prevalansı Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO) verilerine göre 2000 yılında %2,8 olup 2030 yılında %4,4 olması beklenmektedir. Bu orana göre dünya üzerinde halen 171 milyon diabetes mellitus hastası bulunmaktadır.² Türk toplumunda da 1999 yılında diabetes mellitus oranı %7,2 iken, 2010 yılında bu sıklık %13,7'ye yükselmiştir.³ Gelişmiş ülkelerde diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödemi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Raciha Beril Küçümen, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 216 369 14 01 Gsm: +90 532 411 18 30 E-posta: berilkucumen@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 02.08.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.10.2011

(DMÖ) çalışan yaş grubunda rastlanılan görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir.

Diabetes mellitus'lu hastalarda neden makula ödemi gelişmektedir? Bu patolojik değişikliğin oluşmasında çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Makulanın retina katmanlarında retinanın diğer bölgelerine göre daha fazla sayıda hücre (fotoreseptör) bulunmaktadır ve bu hücrelerin metabolik aktivitesi daha fazladır. Henle tabakasının santral foveadan laterale doğru uzanması, ödem oluşumunu kolaylaştıran bir histolojik özelliktir. Santral avasküler zonun varlığı ve bu bölgedeki kapiller damar azlığı, sıvı ve metabolitlerin emilimini güçleştirmektedir.⁴

Diyabetik retinopati ve DMÖ epidemiyolojisi hakkında en önemli bilgileri veren "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR)'ye göre 15 yıllık bilinen diabetes mellitus'u takiben DMÖ prevalansı Tip I diabetes mellitus'ta yaklaşık %20, insülin kullanan Tip II diabetes mellitus'lu hastalarda %25, insülin kullanmayan Tip II diabetes mellitus'lu hastalarda ise %14 olarak bildirilmiştir.⁵

Hiperglisemi diyabetik retinopati patogeneğinde 2 yoldan rol oynamaktadır. Sorbitol, ilerlemiş glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation Endproducts, AGE) ve reaktif oksijen türevleri (Reactive Oxygen Species, ROS) gibi glukoz metabolizma ürünleri retina damarlarında endotel hücre ve perisit disfonksiyonu / apoptozisine sebep olur. Bu olayların

sonucunda kan retina bariyeri bozularak doku hipoksisi meydana gelir. Doku hipoksisi ve ayrıca protein kinaz C (PKC), mitojen aktive protein kinaz (MAPK) gibi intrasellüler mediatörler transkripsiyon faktörlerini etkileyerek vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TNF- α , endotelin-1 gibi sitokinlerin salgılanmasını, adezyon moleküllerinin artışı tetikler. Tüm bu olaylar zinciri neovaskularizasyon ve makula ödeminin gelişmesine sebep olur.^{4,6}

DMÖ'nün gelişiminde diabetes mellitus'un süresi, glisemik kontrol, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, mikroalbuminüri, proteinüri, hamilelik, plazma interleukin-6 düzeyi gibi sistemik faktörler ayrıca diyabetik retinopatinin evresi ve posterior vitre dekolmanının gelişmemiş olması gibi oküler faktörler etkilidir. Tanıda klinik muayenenin yanı sıra fundus renkli fotoğrafı, fundus floresin anjiyografisi (FFA), optik koherens tomografisi (OKT) ve retina kalınlık analizörü gibi görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. FFA'da fokal sızıntı, diffüz sızıntı, diffüz-kistoid sızıntı veya iskemi görülebilir. OKT'de ödemin fokal, diffüz, kistoid yapısı ayrıca vitreomaküler traksiyon olup olmadığı değerlendirilir.

DMÖ morfolojik, kaynağına göre, OKT temelli ve klinik olarak sınıflandırılabilir.^{7,8}

A. Morfolojik Sınıflama

• Fokal DMÖ: arka kutupta mikroanevrizmalardan sızıntı, lokalize retina kalınlaşması ve sert eksüdalarla karakterizedir (Resim 1a,b,c).

Tablo 1. Diyabetik Makula Ödeminde Yapılan Vitrektominin Klinik Sonuçları: Literatür Derlemesi. Bhagat ve arkadaşlarının çalışmasından tercüme edilmiştir.³⁶

Yazar		Makula ödeminde iyileşme (%)			Görme Keskinliği (%)		
		Tam İyileşme	Kısmi İyileşme	Persistan Makula Ödemi	Artma	Aynı kalma	Azalma
Lewis et al. ⁴⁷	(10 göz)	Yok	80	20	90a	Yok	10b
Harbour et al. ⁴⁸	(10 göz)	50	20	30	60	30c	10d
İkeda et al. ⁴⁹	(3 göz)	100	Yok	Yok	100	Yok	Yok
Pendergast et al. ⁵⁰	(55 göz)	81,8	12,7	5,5	49,1	41,8	9,1
Otani et al. ⁵¹	(13 göz)	31	61	8	38	54	8
Gandorfer et al. ⁴⁶	(12 göz)	100	Yok	Yok	92	8	Yok
La Heij et al. ⁵²	(21 göz)	100e	Yok	Yok	71	19	10
Yamamoto et al. ⁵³	(30 göz)	20	57	23	43	50	7
Kalvodova ve Zahlava ⁵⁴	(10 göz)	Yok	100	Yok	60	40	Yok
Otani ve Kishi ⁵⁵	(7 göz)	Yok	100	Yok	57	43	Yok
Tachi ve Ogino ⁵⁶	(58 göz)	98	Yok	2	53,4	31,1	15,5
İkeda et al. ⁵⁷	(5 göz)	60	20	20	100	Yok	Yok
Yang ⁵⁸	(13 göz)	Yok	100	Yok	85	15	Yok

a Hastanın görme keskinliği arttı, daha sonra katarakt gelişti, ameliyat geçirdi ve arka kamara göz içi lensi takıldı.

b Görme keskinliği epiretinal membran gelişiminden dolayı azaldı.

c Hastada vitre kanaması oluştu, spontan rezorbe oldu ancak epiretinal membran gelişti.

d Hastada maküler iskemi gelişti.

e Bir gözde vitrektomiye takiben 16. ayda yapılan katarakt cerrahisi sonrasında rekürren makula ödemi gelişti.

- Diffüz DMÖ: sert eksüdalar görülmez, OKT'de kistoid boşluklar görülür, bilateral simetrik. Spontan olarak kaybolabilir ve sistemik faktörlerle ilişkilidir. (Resim 2a,b,c)

- Traksiyonel

B. Makula Ödeminin Kaynağına Göre Sınıflama

- Fokal DMÖ: Mikroanevrizma ve lokalize kapiller genişlemelerden kaynaklanan eksüdatif sızıntılar fokal DMÖ'ni oluşturur. Kalınlaşmış fokal retina alanları ve bu alanların yakınında sert eksüdalar görülür. FFA'da foveal avasküler zonun etkilenmediği fokal floresans artışı ile karakterizedir.

- Diffüz DMÖ: Retina kapillerindeki iç kan-retina bariyerinin ve retina pigment epitel hücreleri arasındaki dış kan-retina bariyerinin bozulması sonucu oluşur. FFA'da foveal avasküler zonun da etkilendiği diffüz floresans artışı görülür.

- Mekanik DMÖ: Kalınlaşmış arka hiyaloid veya epiretinal membran retina damarlarından sızıntı oluşturarak fokal veya diffüz DMÖ'ne neden olabilir.⁷

C. OKT Temelli DMÖ Sınıflandırması

- Diffüz retinal kalınlaşma: Vitreoretinal ara yüzeyde patolojinin olmadığı ve OKT'de kistoid boşlukların görülmediği retina kalınlaşmasıdır.

- Kistoid retinal kalınlaşma: Retinal kalınlaşmaya kistoid boşlukların eşlik etmesi durumudur. Retinadaki kistlerin çapına göre hafif, orta ve ağır derecede olabilir.

- Sensöriyel retina ayrılması: Fovea altında sensöriyel retina ile retina pigment epiteli arasında sıvı birikmesidir.

- Vitreomaküler çekinti: Retina iç yüzeyine en az bir yapışma noktası gösteren ve yüksek yansıtıcılığı olan bir çizgi şeklinde görülür.⁷

D. Klinik Sınıflama

a. Klinik olarak anlamlı olmayan makula ödemi

b. Klinik olarak anlamlı makula ödemi

Klinik olarak anlamlı makula ödemi Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) tarafından:

- Makula merkezinde veya 500 µm içinde retina kalınlaşması,

- Makula merkezinden 500 um içerisinde sert eksüda ve bitişik retinada kalınlaşma,

- Bir kısmı makula merkezinden 1 disk mesafede olan 1 disk genişliğinde retina kalınlaşması olarak tarif edilmiştir.⁸

Diyabetik Makula Ödeminin Tedavisi

Günümüzde DMÖ'nün tedavisi laser fotokoagülasyon, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Hastalara tedavi uygulamadan önce şeker kontrolünün yanı sıra hipertansiyon, hiperkolesterolemi, mikroalbuminüri, proteinüri ve hamilelik gibi diğer etkili risk faktörlerinin de kontrolü ile DMÖ ve diğer mikrovasküler komplikasyonların önlenildiğini veya geciktirilebildiğini vurgulamak gerekir.

A. Fotokoagülasyon Tedavisi

Laser fotokoagülasyonunun tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte, bir teoriye göre laserin oksijen tüketen fotoreseptörlerde oluşturduğu hasarın rol oynadığı düşünülmektedir. Laser fotokoagülasyonu sırasında doku ısısında meydana gelen 10 derecelik artış retina pigment epiteli (RPE), fotoreseptörler ve koryokapillarisle yayılarak hücre ölümü ve sikatrizasyon geliştirmektedir. Koryokapillarisinden retina dış tabakalarına diffüze olan oksijen, laser skarı yoluyla iç retinaya diffüze olmakta ve iç retina hipoksisini azaltmaktadır.⁹

Başka bir çalışmada DMÖ'lü gözlerde yapılan makula laseri önce ve sonrasında arteriol ve venül dallarının çapları ölçülmüş, arteriol dallarında çok anlamlı bir daralma tespit edilmiştir. Bunun sonucunda yazarlar laser tedavisi sonrasında artmış retina oksijenasyonunun otoregülatuar vazokonstriksiyona yol açarak DMÖ'yü azalttığını ileri sürmüşlerdir.¹⁰

Bir diğer teori ise RPE'nin oluşan hasara verdiği yanıttır. Laser fotokoagülasyonunun etkisi ile RPE ve endotel hücrelerinde proliferasyon olur, kan retina bariyeri tamir edilir.^{11,12}

DMÖ'de fotokoagülasyon tedavisinin faydalı olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bunların en önemlisi bugün uyguladığımız standart fokal fotokoagülasyon rehberini oluşturan prospektif, randomize ve çok merkezli ETDRS çalışmasıdır.⁷ ETDRS hafif ve orta derecede nonproliferatif diyabetik retinopatide (NPDR) sızdıran mikroanevrizmaların direkt tedavisini, diffüz makula ödemi ve nonperfüze kalın retinada "grid tedavisi"ni, şiddetli NPDR ve proliferatif diyabetik retinopatide (PDR) ise kombine "scatter" ve fokal laser tedavisini önermektedir. ETDRS'ye göre makula ödemi bulunan gözlerde orta derecede görme kaybını önlemede en uygun strateji, hafif retinopati mevcudiyetinde acil fokal fotokoagülasyon ve daha ağır retinopati geliştiğinde ise geç "scatter" fotokoagülasyon uygulamaktır. Grid patternde spotlar makulanın üst, alt ve temporaline uygulanır; makula merkezine 500 mikron yakınlıkta ve disk çevresindeki 500 mikronluk alana grid tedavisi uygulanmaz.

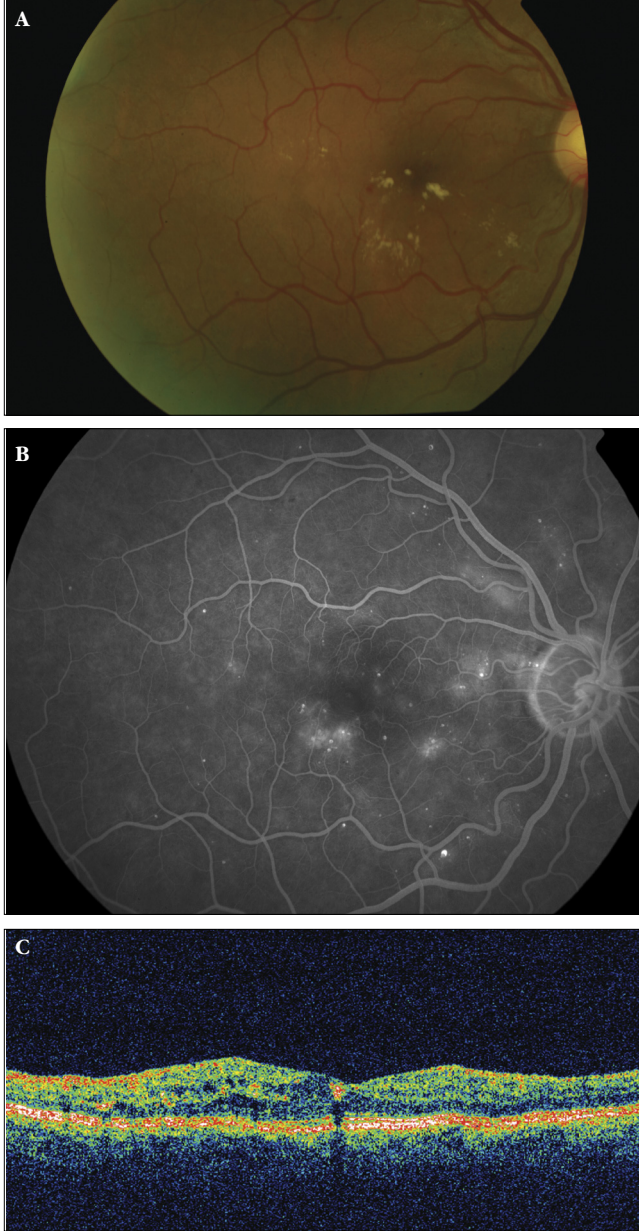
Diffüz DMÖ'de anatomik ve fonksiyonel başarı düşüktür; tekrarlayan tedaviler sonrasında bile diffüz ödem refrakter olabilmektedir. Literatürdeki grid laser uygulaması ile ilgili ve takip süresi en uzun çalışmalardan birinde, 3 yıllık takip

Tablo 2. Diyabetik makula ödemi için yapılan pars plana vitrektomi ameliyatından sonra karşılaşılan komplikasyonlar

1. Katarakt (%7,5-10)
2. Koroid dekolmanı (%8)
3. Epiretinal membran (%8-10,3)
4. Fibrinoid sendrom (%8)
5. Glokom (%1,7-8)
6. Sert eksüda gelişimi (%3)
7. Makula iskemisi (%10)
8. Neovasküler glokom (%3,4-8)
9. Retina dekolmanı (%10)
10. Retina yırtığı (%10-20,7)
11. Traksiyonel regmatojen retina dekolmanı (%1,7)
12. Vitre kanaması (%12,1-16)

sonunda %15 olguda hafif görme artışı olduğu, %61 olguda görme seviyesinin aynı kaldığı ve %24 olguda orta derecede görme kaybı olduğu bildirilmiştir.^{13,14}

Laser fotokoagülasyonun diyabetik retinopati ve DMÖ'nün tedavisindeki rolü büyük ve tartışılmazdır ancak komplikasyonlar da karşımıza çıkabilmektedir. Bu komplikasyonlar kollateral hasarı, skar genişlemesi, fokal lokalize skotom, renk görmede bozukluk, RPE ve fotoreseptörlerde kalıcı hasar, koroid



Resim 1. a) Fokal diyabetik makula ödemi. 55 yaşında kadın hasta sağ göz fundus fotoğrafında makula inferiorunda sirsine sert eksudalar ve mikroanevrizmalar görülmektedir. **b)** Aynı gözün fundus floresin anjiografisinde hiperfloresan punktat lezyonlar, ve sirsine retinopatiye uyan bölgenin ortasında sızdıran mikroanevrizmalar dikkati çekmektedir. **c)** Optik koherens tomografisinde makulada fokal kalınlaşma ve foveal çukurlukta sert eksuda görüntülenmiştir

neovaskülarizasyonu (KNV) ve RPE fibröz metaplazisi seklindedir.^{15,16}

Son yıllarda yan etkileri azaltmak bakımından eşik altı mikropulse diod laser fotokoagülasyonu geliştirilmiştir. Bu laser, RPE'nin apikal kısmı hedeflenecek şekilde çok sayıda kısa süreli yanıklar oluşturmak üzere tasarlanmıştır. Atım süresi 0.1 milisaniyedir. Selektif olarak RPE hasarı yapmakta, fotoreseptörler ve koryokapillaris etkilenmemektedir. Kıızılötesi tedavi ışığı görünmediğinden ve ağrısız olduğu için hastalar açısından konforludur. Genişleyecek veya iyatrojenik KNV oluşma riskini arttıracak bir koryoretinal skar gelişmemektedir. 17-20 ETDRS protokolü ile eşik altı mikropulse diod laserin karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki grup arasında görme keskinliği artışı ve santral retina kalınlığı azalmasında anlamlı bir fark bulunmasa da ortalama santral 4 ve 12 derecelik retina hassasiyetinde eşik altı mikropulse diod laser grubunda artma ve ETDRS grubunda azalma tespit edilmiştir.²¹

Günümüzde makula grid laser fotokoagülasyonunda yeni teknolojik ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu teknolojik gelişmelerden bir tanesi Pascal fundus fotokoagülatörü ile yapılan makula grid pattern fotokoagülasyonudur.²² Bir diğeri ise FFA görüntüsü üzerinden navigasyonla yapılan grid laser fotokoagülasyonudur.²³

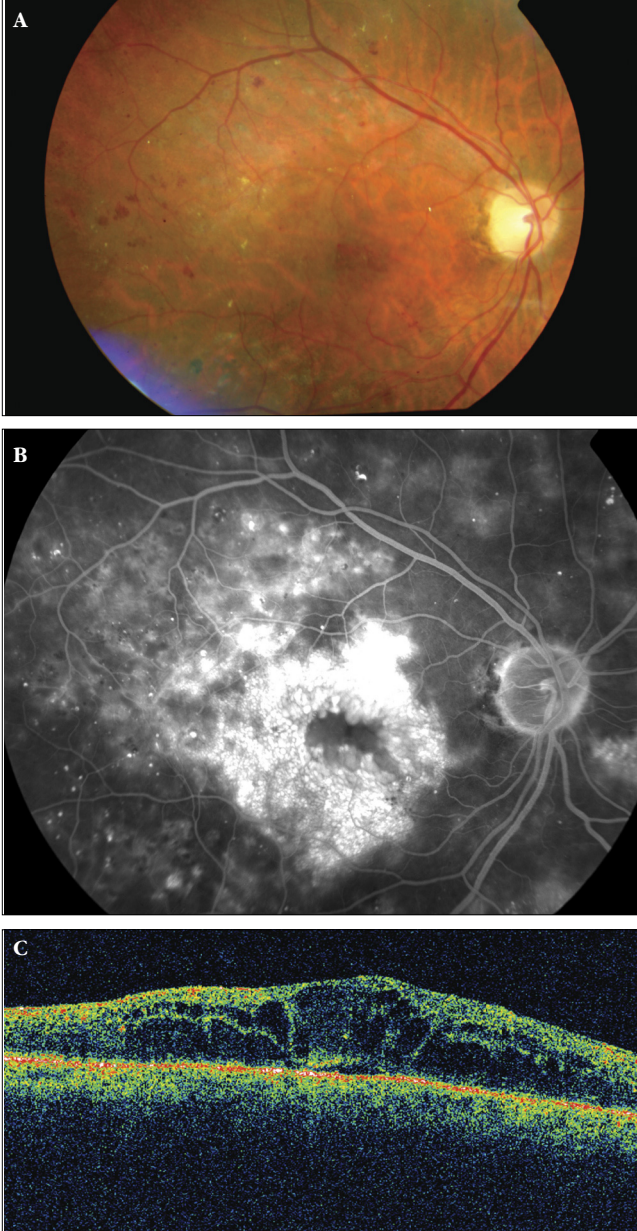
B. Farmakolojik Tedavi

DMÖ'nün medikal tedavisinde karbonhidraz inhibitörleri, nonsteroid antiinflamatuvarlar (siklooksijenaz inhibitörleri), kortikosteroidler ve antiangiyojenik ajanlar kullanılmaktadır. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin etkisi retina pigment epitelinin sıvıyı retina dışına pompalama etkisini artırmaya yöneliktir. Randomize olmayan gözlemlerde özellikle katarakt cerrahisi ve çökertme cerrahisi sonrası ortaya çıkan makula ödeminde faydalı etkileri bildirilmiş olsa da, DMÖ'de faydalı olduğuna dair bilimsel bir kanıt olmadığı için kullanımı önerilmemektedir. Siklooksijenaz inhibitörleri ise prostoglandinlerin sentezini ve salınmasını bloke eder ama DMÖ'de etkisiz olduğu düşünülmektedir.²⁴

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler hücre membranından araziidonik asit salınımını bloke eder, prostaglandin sentezini azaltırlar. Lökosit migrasyonunu ve TNF- α ve VEGF gibi pro-enflamatuar mediatörlerin salınımını inhibe ederler. Endotel sıkı bağlantılarını stabilize edip sayılarını arttıırırlar. Bu özellikleriyle antiinflamatuvar, antiapoptotik, antiödematöz ve antiangiyojenik etkiye sahiptirler. Kortikosteroidlerin sistemik, topikal, perioküler ve intravitreal enjeksiyonlar ve intravitreal implantlar şeklinde pek çok kullanım şekli mevcuttur. DMÖ'de de subtenon veya peribulber steroid enjeksiyonların faydalı olduğunu bildiren bazı kaynaklar vardır.²⁵ Ancak National Eye Institute tarafından sponsorluğu yapılan bir Faz II çalışmasında fokal laser tedavisine eklenen peribulber steroidlerin bir fayda sağlamadığı görülmüş ve Faz III çalışmasına geçilmemiştir.²⁶ ve görme keskinliği artmayan hastalar için daha etkili tedavi arayışları sürmektedir. İntravitreal triamsinolon enjeksiyonu

(İVTA) ile ilişkili olarak çok sayıda literatür bulunmakta ve yaklaşık 10 yıldır tüm dünyada ve ülkemizde "off-label" olarak uygulanmaktadır.^{24,27-29} Martidis ve ark.³⁰ laser tedavisine rağmen görme azalması tespit edilen ve OKT'de santral makula kalınlığı 300µ üzerinde olan DMÖ'lü hastalara 4mg İVTA uygulanmışlar, hastaların 1,3 ve 6 ay kontrollerinde santral makula kalınlığının %55, %57 ve %38 oranında azaldığını gözlemlemiştir.



Resim 2. a) Diffüz diyabetik makula ödemi. 77 yaşında erkek hastanın fundus fotoğrafında laser spotları ve makula temporalinde mikrohemorajiler görülmektedir. **b)** Aynı gözün fundus floresein anjiyografisinde arka kutupta yoğun floresein sızıntısı dikkati çekmektedir. **c)** Optik koherens tomografisinde retina kalınlaşma, septalarla ayrılmış multipl kistler görüntülenmiştir. Ayrıca subfoveal alanda da sıvı izlenmektedir

İVTA tedavisinde uygulanan intravitreal triamcinolone acetonide dozu değişkendir; 2mg, 4mg, 25mg'lık doz uygulamaları bildiren çalışmalar mevcuttur. Kistoid boşlukların tekrar dolması 6 hafta ile 3 ay arasında olmaktadır ve doza bağımlı değildir. Enjeksiyon tekrarı 10 hafta ile 6 ay arasında değişebilmektedir. Jonas ve ark.'na³¹ göre tekrarlayan enjeksiyonlar sonrası görme keskinliği veya göz içi basıncı (GİB) sonuçlarında taşifilaksi görülmemektedir.

DMÖ'nün tedavisinde İVTA ve laser fotokoagulasyonu karşılaştıran en kapsamlı çalışmalardan biri 2008 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre 4. ayın sonunda görme artışı en iyi 4 mg İVTA ile, 12-24 ay arasında görme artışı ise en iyi fokal/grid laser tedavisi ile bulunmuştur. Santral makula kalınlığındaki azalma ile görme artışı arasında paralellik görülmüştür.³² İVTA, DMÖ'nün tedavisinde etkili olmasına karşın retina dekolmanı, vitreus içi hemoraji, GİB yükselmesi, katarakt, psödoendofalimi ve endofalimi (%0,87) gibi komplikasyonlara yol açabilir. İVTA, katarakt gelişimini tetiklemesi bakımından psödo-fak hastalarda daha çok tercih edilmektedir.²⁷

İntravitreal İmplantlar

Son yıllarda yeni bir tedavi seçeneği olarak uzun salınlı kortikosteroid implantları gündeme gelmiştir. Retisert (Fluocinolone acetonide intravitreal implant 0,59 mg, Bausch & Lomb Pharmaceuticals, Inc.) 2005 yılında FDA tarafından kronik nonenfeksiyöz üveitler için onaylanmış ilk uzun salınlı implanttır. DMÖ için yapılan randomize klinik çalışmalarda orta dönem anatomik ve vizüel sonuçlar olumlu olarak gözlenirse de, katarakt gelişimi ve GİB artışı çok yüksek oranda bulunduğu için halen DMÖ için tercih edilmemektedir.³³ Bunun üzerine İluvien (190µg fluocinolone acetonide, Alimera Sciences, Alpharetta, GA) adında başka bir implant geliştirilmiştir. Campochiaro ve ark.³⁴ yaptığı bir çalışmada sham enjeksiyona göre görme keskinliği artışı ve makula kalınlığındaki azalma 0,2 µg (düşük doz) ve 0,5 µg (yüksek doz) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak yan etki profili düşük dozda daha iyi olarak bildirilmiştir.

Bu konuda en çok kabul gören ve uygulanan implant Ozurdex® (Allergan Inc., Irvine, CA, USA) dir. FDA tarafından retina ven tıkanıklıklarına bağlı makula ödemi ve non-enfeksiyöz üveitler için onay almış olan bu implant 700 µg dekzametazon içermektedir. Özel bir aplikatör ile vitreye enjekte edilir; sütür gerektirmez. Etken maddenin implanttan diffüzyon ile salınımı bifaziktir, 6. haftaya kadar yüksek dozlarda, daha sonra 6. aya kadar daha düşük dozlarda devam etmektedir. Biyo-uyumlu ve biyo-çözünürlük özelliğe sahip olup göz içerisinde CO² ve suya metabolize olmaktadır. DMÖ'de yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı görme artışı ve santral retina kalınlığında azalma tespit edilmiştir.³⁵ Özellikle tedavide en zor ve dirençli grubu oluşturan vitrektomize gözlerde yapılan bir çalışmada Ozurdex'in etkili olduğu bildirilmiştir. Yerleştirilmesinden sonra 8-13. haftalarda etkisinin en üst

noktaya çıktığı gözlemlenmiştir. İzlenen en büyük yan etki 60. günde pik yapan ve 180. günde başlangıç değerlere dönen GİB artışıdır.³⁶

Antianjiyojenik Tedavi

Antianjiyojenikler, DMÖ'de vasküler permeabilityi azaltarak etkili olmaktadır. Bu grup ilaçlar intravitreal enjeksiyon olarak uygulanmaktadır; başlıca 3 ilaç bulunmaktadır: pegaptanib, ranibizumab ve bevacizumab.^{24,28,31}

Pegaptanib (Macugen; Eyeteck / Pfizer) bir vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aptameridir, VEGF-165'i bloke etmektedir. Randomize, sham kontrollü bir çalışmada DMÖ olan hastalara birinci yıl 0,3 mg pegaptanib veya sham 6 haftada bir (toplam 9 enjeksiyon) yapılmış, 18. haftadan itibaren ilave laser tedavisi uygulanmıştır. İkinci yılda gerektiğiçe 6 haftada bir intravitreal enjeksiyon tekrarlanmıştır. Sonuçta görme keskinliği sham grubuna göre tüm kontrol haftalarında anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Pegaptanib grubunda fokal laser tedavisi ihtiyacı da daha düşük olmuştur.³⁸

Bevacizumab (Avastin, Altuzan; Genentech), bir anti VEGF antikorudur, Faz III çalışması olmamasına rağmen tüm dünyada "off label" olarak kullanılmaktadır. Scott ve arkadaşları DMÖ'de bevacizumabın kısa dönemde etkili olduğunu göstermişlerdir.³⁹ En geniş retrospektif serilerden biri 6 ülkeden 6 merkezin dahil olduğu 1,25 veya 2,5 mg intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun yapıldığı ve hastaların 6 aylık takip sonuçlarının bildirildiği bir çalışmadır.⁴⁰ Hastalara tek doz, iki doz veya üç doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu uygulanmış, kısa dönem sonuçları etkin olarak bildirilmiştir. Daha sonra aynı grubun diffüz makula ödemi için bildirdiği 24 aylık sonuçlara göre ortalama enjeksiyon sayısı 5,8 görme keskinliği, OKT ve FFA sonuçları stabil veya iyileşmiş olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre 1,25 veya 2,5 mg dozları arasında farklılık bulunmamıştır.⁴¹

Ranibizumab (Lucentis; Genentech / Novartis) anti VEGF antikorunun Fab parçasından oluşmaktadır, VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini bloke etmektedir. DMÖ'lü hastalarda intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun uzun dönem (2 yıl) sonuçlarının araştırıldığı READ-2 çalışmasında, ranibizumab monoterapinin görme keskinliği artışı ve santral makula kalınlığı azalması konusunda başarılı olduğu ancak laser (fokal/grid) kombinasyonu ile enjeksiyon sıklığının azaltılabileceği bildirilmiştir.⁴²

Sonuçları merakla beklenen RESTORE çalışmasında ranibizumab monoterapi, laser monoterapi ve kombine ranibizumab + laser tedavileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada toplam 345 hastanın 12 aylık sonuçları değerlendirilmiş ve görme keskinliği açısından en başarılı tedavi kollarının ranibizumab monoterapi ve buna yakın olarak ranibizumab+laser kombine tedavisi olduğu bildirilmiştir.⁴³

Antianjiyojenik tedavi sonrasında nadir de olsa lokal ve sistemik komplikasyonlar bildirilmiştir. Oküler komplikasyonlardan endoftalminin görülme sıklığı %0,07'dir. Diğer ciddi oküler komplikasyonlar nonenfeksiyöz enflamasyon (%0,05),

regmatojen retina dekolmanı (%0,08), vitreus içi hemoraji ve kataraktır.⁴⁴ Sistemik yan etki olarak ani kan basıncı yükselmesi, iskemik koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, periferik tromboemboli görülebilir.⁴⁵

B. Cerrahi Tedavi

DMÖ'nün patogeneğinde vitreoretinal ara yüzeydeki traksiyonel güçler önemli rol oynamaktadır. Persistan makula ödemi tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) ile vitreomakuler yüzeydeki traksiyonel güçlerin serbestleştirilmesi, makula ödemi ve görme derecesini düzeltir. Vitreusta bulunan AGE ve VEGF düzeylerinin azalması vazokonstriksiyona neden olur. Vitrektominin perifoveal retina mikrosirkülasyonunu düzelttiği de ileri sürülmektedir. Vitrektominin diğer bir iyileştirici özelliği ise arka hyaloidin dekolmanı ve soyulmasıdır. Arka hyaloid sığ makula ödemi oluşturacak kadar tanjansiyel traksiyon güçleri oluşturabilir ve bu güçler cerrahi ile serbestleşebilmektedir. Diffüz makula ödemli olgularda arka vitreus dekolmanı insidansı düşüktür ve vitrektomi esnasında oluşturulan arka hyaloid dekolmanı makula ödemi etkilemektedir.^{24,37,46}

DMÖ'de PPV esnasında arka hyaloid soyulmasının yanısıra internal limitan membran (İLM) soyulmasının da DMÖ'yü iyileştirdiği bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir.⁴⁷ DMÖ tedavisinde İLM soyulmasının etkin olduğu kesin değildir. İLM soyulmasının avantajı, traksiyon güçlerinin serbestleşmesi ve fibröz astrosit proliferasyonunun inhibisyonudur. Ancak diabetes mellitus'ta İLM diğer olgulara göre daha fazla yapışkaktır ve yırtılabilir bu nedenle kistik DMÖ'lü olgularda geniş büller varsa dikkatli olunmalıdır. Değişen çalışmalarda İLM soyulması ile birlikte vitrektomi sonrası görmede düzelme %43-%92 arasında, makula ödeminde düzelme ise parsiyel düzelmeden %100 tam rezolüsyona varan değerler şeklinde bildirilmiştir. Arka hyaloid kalınlaşması veya traksiyonu olmadığında PPV makula ödemi çözmekte ve görmeyi düzeltmektedir. DMÖ'de yapılan vitrektominin klinik sonuçlarına göre tam iyileşme, kısmi iyileşme ve persistan makula ödemi çeşitli araştırmacılar tarafından farklı oranlarda bildirilmiştir.^{37,47-59} İLM soyulmasının uzun süreli sonuçları bilinmemekle birlikte elde edilecek fayda düşünülürken olası komplikasyonlar da unutulmamalıdır; farklı serilerde bildirilen komplikasyonlar katarakt (%7,5-10), koroid dekolmanı (%8), epiretinal membran (%8-10,3), fibrinoid sendrom (%8), glökom (%8), sert eksüda gelişimi (%3), makula iskemisi (%10), neovasküler glökom (%3,4-8), retina dekolmanı (%10), retina yırtığı (%10-20,7), traksiyonel regmatojen retina dekolmanı (%1,7) ve vitre kanaması (%12,1-16) olarak bildirilmektedir.²⁴

Son Yenilikler

Son zamanlarda DMÖ'nün farmakolojik tedavisi üzerinde yeni araştırmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan ikisi sirolimus ve VEGF Trap üzerinedir. Sirolimus, rapamisin olarak ta bilinen immunosupresif özellikler taşıyan bir makroliddir. Diyabetik retinopatinin gelişiminde etkili birçok büyüme

faktörüne VEGF üzerinden tesir etmektedir. DMÖ'lü hastalarda subkonjunktival sirolimus enjeksiyonu ile yapılan Faz I/II çalışmasında güvenli olduğu bildirilmiştir.⁶⁰

VEGF Trap, VEGF reseptör füzyon proteindir, VEGF-A'nın tüm izoformlarını ve plasenta büyüme faktörünü inhibe eder. VEGF Trap-Eye Faz II çalışmasında klinik olarak anlamlı DMÖ olan olgularda aylık intravitreal enjeksiyonlar olarak uygulandığında 6 ay sonunda laser fotokoagulasyonundan daha etkili olduğu bulunmuştur.⁶¹

Sonuç

Diabetes mellitus'lu bir hastaya DMÖ tanısı koyduğumuz zaman izlenecek yol öncelikle HbA1c düzeyine bakılarak diabetes mellitus'un ve glisemik düzeyler dışında diğer sistemik risk faktörlerinin de iyi kontrol altına alınmasını sağlamaktır. Daha sonra görüntüleme yöntemleriyle DMÖ'nün fokal, diffüz ayrırımı yapılmalı ve vitreoretinal ara yüzey anomalisi olup olmadığına karar verilmelidir. Fokal DMÖ'de öncelikle laser fotokoagulasyon tedavisi uygundur; eğer tam rezolüsyon sağlanamazsa fotokoagulasyon tekrar uygulanabilir. Rezolüsyonun olmadığı veya kısmi yanıt alınan olgularda intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu veya psödofoak hastalarda tercihan İVTA tedavisi uygulanabilir.

Diffüz DMÖ'de kistik olmayan olgularda laser fotokoagulasyonu yapılmalı ve takip edilmelidir. Kistik DMÖ'de önce anti-VEGF veya İVTA enjeksiyonu ile ödemi azaltmak daha sonra laser tedavisine geçmek uygundur. Kısmi yanıt alınan veya rezolüsyonun olmadığı olgularda ve makula ödeme yol açan vitreomaküler traksiyon varlığında vitreoretinal cerrahi planlanabilir.

Kaynaklar

- Ahmed AM. History of diabetes mellitus. Saudi Med J. 2002;23:373-8.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27:1047-53.
- Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, ve ark. Diyabetik hastalarda retinopati gelişimine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi: çok merkezli çalışma (Türkiye'de Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi Araştırma Grubu) Gülhane Tıp Dergisi. 2006;48:94-100.
- Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. Ophthalmologica. 2010;224 Suppl 1:8-15.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984;91:1464-74.
- Karadeniz Ş. Diyabetik retinopati epidemiyolojisi ve patogenezi. İn Tıbbi Retina. Editörler Tamçelik N, Doğan ÖK, Kural G. Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları 2009;10:151-6.
- Gelişken Ö, Kaderli B. Diyabetik retinopati'de OKT. İn Optikal Koherenz Tomografi. Editör Özçetin H. Pozitif Matbaacılık, Ankara, 2007; 79-91.
- Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1995;113:1144-55.
- Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. Acta Ophthalmol Scand. 2001;79:435-40.
- Gottfredsdóttir MS, Stefánsson E, Jónsson F, Gíslason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 1993;115:64-7.
- Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. Ophthalmology. 1983;90:1301-17.
- Yoshimura N, Matsumoto M, Shimizu H, Mandai M, Hata Y, Ishibashi T. Photocoagulated human retinal pigment epithelial cells produce an inhibitor of vascular endothelial cell proliferation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36:1686-91.
- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. Ophthalmology. 1991;98:1594-602.
- Olk RJ, Akduman L. Minimal intensity diode laser (810 nanometer) photocoagulation (MIP) for diffuse diabetic macular edema (DDME). Semin Ophthalmol. 2001;16:25-30.
- Han DP, Mieler WF, Burton TC. Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 1992;113:513-21.
- Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 1992;113:652-6.
- Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular edema. Br J Ophthalmol. 2005;89:74-80.
- Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, Sayed-Ahmed K, McHugh DA. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: a three-year follow up. Clin Experiment Ophthalmol. 2007;35:640-4.
- Nakamura Y, Mitamura Y, Ogata K, Arai M, Takatsuna Y, Yamamoto S. Functional and morphological changes of macula after subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular oedema. Eye (Lond). 2010;24:784-8.
- Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, Pilotto E, Convento E, Midena E. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. Retina. 2010;30:908-16.
- Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Dare A, Farah ME, Belfort R Jr. Randomized Clinical Trial Evaluating mETDRS versus Normal or High-Density Micropulse Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:4314-23.
- Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, et al. Barely Visible 10-Millisecond Pascal Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Observations of Clinical Effect and Burn Localization. Am J Ophthalmol. 2010;149:979-86.
- Kozak I, Oster SE, Cortes MA, Dowell D, Hartmann K, Kim JS, Freeman WR. Cl inical Evaluation and Treatment Accuracy in Diabetic Macular Edema Using Navigated Laser Photocoagulator NAVILAS. Ophthalmology. 2011;118:1119-24.
- Joussen AM. Diabetic Macular Edema. In Joussen AM, Gardner TW, Kirchhoff B, Ryan B, eds. Retinal Vascular Disease. 1st ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2007:353-91.
- Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2005;139:290-4.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Chew E, Strauber S, Beck R, et al. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. Ophthalmology. 2007;114:1190-6.
- Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. Clin Experiment Ophthalmol. 2001;29:2-6.
- Bayraktar MZ. Nonproliferatif diyabetik retinopati. İn Tıbbi Retina. Editörler Tamçelik N, Doğan ÖK, Kural G. Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları 2009; 10:157-66.
- Batioğlu F, Ozmert E, Parmak N, Celik S. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema. Int Ophthalmol. 2007;27:299-306.

30. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109:920-7.
31. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, Vossmerbaeumer U, Harder B, Sauder G. Repeated intravitreal high-dosage injections of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006;113:800-4.
32. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115:1447-9.
33. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T; Fluocinolone Acetonide Uveitis Study Group. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113:1020-7.
34. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al; FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:626-35.
35. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:289-96.
36. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al; for the Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone Intravitreal Implant For Treatment Of Diabetic Macular Edema In Vitrectomized Patients. *Retina*. 2011;31:915-23.
37. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:1-32.
38. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS; Macugen 1013 Study Group. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Masked, 2-Year Trial of Pegaptanib Sodium for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118:1107-18.
39. Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:1860-7.
40. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007;114:743-50.
41. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009;116:1488-97.
42. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.
43. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
44. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:266-72.
45. Cleary CA, Sharaznayan D, Hickey-Dwyer M. Intravitreal anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration and the risk of stroke. *Ir Med J*. 2011;104:146-9.
46. Gelişken Ö. Proliferatif diyabetik retinopati. In *Tıbbi Retina*. Editörler Tamçelik N, Doğan ÖK, Kural G. Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları. 2009;10:167-78.
47. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000;20:126-33.
48. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*. 1992;99:753-9.
49. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:405-13.
50. Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:12-4.
51. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:178-86.
52. Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:487-94.
53. La Heij EC, Hendrikse F, Kessels AG, Derhaag PJ. Vitrectomy results in diabetic macular oedema without evident vitreomacular traction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:264-70.
54. Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:369-77.
55. Kalvodová B, Zählava J. Results of vitrectomy in cystoid diabetic macular edema detected by optical coherence tomography]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2002 58:224-32.
56. Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:214-9.
57. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1996;122:258-60.
58. Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. Improved visual acuity following pars plana vitrectomy for diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloid. *Retina*. 2000;20:220-2.
59. Yang CM. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina*. 2000;20:121-5.
60. Krishnadev N, Forooghian F, Cukras C, et al. Subconjunctival sirolimus in the treatment of diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:1627-33.
61. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: Phase 2 Primary Results of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118:1819-26.