

# Diabetik Makula Ödemi Medikal Tedavisi

## Medical Treatment of Diabetic Macular Edema

Banu TURGUT ÖZTÜRK<sup>1</sup>

Derleme

Editorial Review

### ÖZ

Diabetik makula ödemi (DMÖ) diabetik retinopati-  
li (DR) olgularda görme kaybı nedenlerinin başında  
gelmektedir. Uzun dönemde etkinliği kanıtlanmış tek  
tedavisi fokal /grid laserdir. Ancak lazer tedavisi gör-  
menin yalnızca korunmasını sağladığından intravit-  
real triamsinolon veya vasküler endotelial büyüme  
faktörü (VEGF) antikorları ile kombinasyonu öneril-  
mektedir. Triamsinolon uzun süreli etki sağlamakta  
ancak göz içi basıncı artışı, katarakt gibi ciddi yan  
etkilere neden olmaktadır. VEGF antikorlarından  
bevacizumab ve özellikle ranibizumabın intravitreal  
enjeksiyonu ile oldukça etkili, görme artışı elde edile-  
bilen sonuçlar bildirilmektedir. Ancak etki sürelerinin  
kısa olması nedeniyle alternatif tedavi arayışı devam  
etmektedir. VEGF trap, bevasiranib, protein kinaz C  
inhibitörleri, TNF blokörleri, steroid olmayan antiinf-  
lamatuarlar, antilipidemikler vb. DMÖ tedavisinde  
denenmekte olan diğer tedavi seçenekleridir. Ancak  
tedaviden optimum fayda elde etmek için yapıl-  
ması gereken glukoz regülasyonudur.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetik makula ödemi, Diabetik  
retinopati, lazer, steroid, pegaptanib, ranibizumab,  
bevacizumab, bevasiranib, rapamisin.

### ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) is one of the major  
causes of vision loss in diabetic retinopathy. Focal/  
grid laser is the only treatment with long term, prov-  
en efficacy. However as laser only provides preser-  
vation of vision, its combination with intravitreal tri-  
amcinolone, or vascular endothelial growth factor  
(VEGF) is recommended. Triamcinolone provides  
long term effect but causes serious side effects like  
increased intraocular pressure and cataract. Promis-  
ing results with increase in visual acuity are reported  
with application of VEGF antibodies -bevacizumab  
and especially ranibizumab. However the short dura-  
tion of their effects warrants a continuing query for  
alternative treatments. VEGF trap, bevasiranib, pro-  
tein kinase C inhibitors, TNF blockers, non-steroid  
antiinflammatory drugs, antilipidemics are alternative  
modalities under research. However for optimum  
benefit glucose regulation is the first step in the treat-  
ment .

**Key Words:** Diabetic macular edema, diabetic retinopa-  
thy, laser, steroid, pegaptanib, ranibizumab, bevac-  
izumab, bevasiranib, rapamisin.

*Ret-Vit 2010;18:Özel Sayı:82-89*

**Geliş Tarihi : 05/07/2010**

**Kabul Tarihi : 23/07/2010**

**Received : July 05, 2010**

**Accepted : July 23, 2010**

\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Konya, Dr.

1- M.D., Selçuk University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology  
Konya/TURKEY

OZTURK B., ozturkbanuturgut@yahoo.com

**Correspondence:** M.D. Banu TURGUT ÖZTÜRK

Selçuk University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Konya/TURKEY

## GİRİŞ

Diabetik makula ödemi (DMÖ) diabetik retinopatili (DR) olgularda görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir. Wisconsin DR epidemiyolojik çalışması sonuçlarına göre 10 yılda tip 1 DM'lu olguların %20.1'inde, tip 2 DM'lu insüline bağımlı olguların %25.4'ünde ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) verilerine göre ise DMÖ olguların %6.4'ünde ciddi, %24'ünde orta derece görme kaybına neden olmaktadır.<sup>2</sup>

Hem preproliferatif, hem de proliferatif DR'e eşlik edebilen DMÖ'nün patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Lokalize iskemi, kronik inflamasyon, vasküler hücre dejenerasyonu ve ölümünün yanısıra, retinal vasküler anormalliklere bağlı sızıntı vb. değişiklikler sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.<sup>3</sup> Yapılan çalışmalarda bu süreçte birçok sitokin rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar arasında en sık adı geçen vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). Ayrıca lökostatada önemli bulunan bir mediatör olan interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM -1), vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışında rol oynadığı düşünülen TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ , interlökin-6 (IL-6), anjiopoetin-1, anjiopoetin-2 ve fibroblastik büyüme faktörü-2 patogenezi de adı geçen diğer sitokinler arasında sayılabilir.<sup>4,5</sup>

DMÖ tedavisi konusunda birçok çalışma yapılmıştır, ancak çok merkezli, uzun takipli ilk çalışmalar ETDRS grubu tarafından yayınlanmıştır. Halen tedavi yaklaşımında geçerliliğini korumakta olan "klinik olarak anlamlı makula ödemi" terimi de bu grup tarafından belirlenmiştir. ETDRS kriterlerine göre aşağıdaki bulgulardan birinin olması halinde makula ödemi klinik olarak anlamlı kabul edilmekte ve tedavi gerektirmektedir.<sup>6</sup>

- Fovea merkezinden 500  $\mu$  mesafe içerisinde retinal ödem,
- Komşuluğunda - 500  $\mu$ 'luk sınırların dışında olsa da - retinal kalınlaşmayla birlikte, foveaya 500  $\mu$  mesafede yer alan sert eksudalar.
- Herhangi bir kısmı fovea merkezine bir disk çapından daha az mesafede yer alan bir disk alanı boyutlarında veya daha büyük retinal ödem.

Bugün tedavi kararında halen altın standart olarak kabul edilen bu kriterlere ek olarak Amerikan Oftalmoloji Birliği tarafından iki aşamalı bir sınıflama da ileri sürülmüştür (Tablo).<sup>7</sup>

DMÖ olgularında flöresein anjiografi tanı için gerekli değildir ancak tedavi edilebilir lezyonları, sızıntı alanlarını saptamak ve ödemin esas nedenini değerlendirmek için mutlaka gerekmektedir. Günümüzde giderek daha sık kullanılan optik koherens tomografi ödemin objektif olarak kantite edilmesine, retinal kalınlaşmanın fazla olduğu bölgelerin ve vitreomaküler traksiyonun saptanmasına imkan sağlamaktadır.<sup>8</sup> DMÖ tedavisinde kullanılmakta ve denenmekte olan tedaviler şunlardır:

## FOKAL / GRID LAZER

DMÖ tedavisinde şu anda uzun dönem etkinliği kanıtlanmış olan tek tedavidir. ETDRS çalışma grubu verilerine göre orta derece görme kaybını %50'den fazla azaltmaktadır.<sup>9</sup> Ancak santral görme alanı, kontrast sensitivite ve renkli görmede değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Ayrıca uzun süreli takipler sonucunda parasantral skotom, foveanın fotokoagülasyonu, lazer skarının foveaya ilerlemesi, koroidal neovasküler membran (KNVM), subfoveal fibrozis gibi komplikasyonlara yol açtığı bildirilmektedir.<sup>11,12</sup>

Fokal/grid lazer tedavisinin bu yan etkilerini azaltmak için daha az güç, daha uzun süre ve daha büyük spotlar kullanılmaya başlamıştır. Daha az güç kullanabilmek için intravitreal ilaç enjeksiyonları ile makula ödemi azaltıldıktan sonra lazer yapılması önerilmektedir. Yakın zamanda yayınlanan ranibizumabın ve triamsinolonun lazer ile kombinasyonunun tek başına lazer tedavisi ile karşılaştırıldığı diabetik retinopati klinik araştırma ağı (Diabetic retinopathy clinical research network, "DRCR.net") grubunun çalışmasında da 1. yıl sonunda ranibizumabın aynı anda veya daha sonra lazer ile kombinasyonunun tek başına lazer tedavisine göre görme keskinliğinde daha fazla artış sağladığı bildirilmiştir. Makula kalınlığında azalma ise hem ranibizumab hem de triamsinolon ile kombine lazer uygulamalarında tek başına lazer uygulamasına göre daha fazla saptanmıştır.<sup>13</sup>

**Tablo:** Amerikan Akademi Birliğinin iki aşamalı diabetik maküler ödem şiddeti derecelendirme sistemi.

### Diabetik makula ödemi (DMÖ) şiddet skalası

#### Hastalık şiddet derecesi

DMÖ belirgin değil.

DMÖ belirgin olarak mevcut.

#### Dilate oftalmoskopide gözlenen bulgular

Arka kutupta görülebilir retinal kalınlaşma ve sert eksuda yok.

Arka kutupta görülebilir retinal kalınlaşma ve sert eksuda.

#### DMÖ derecelendirmesi:

**Hafif DMÖ :** Arka kutupta makula merkezinden uzakta retinal kalınlaşma ve sert eksudalar.

**Orta derecede DMÖ:** Makula merkezine yaklaşan ancak tam merkezi etkilememiş retinal kalınlaşma ve sert eksudalar.

**Ciddi DMÖ:** Makula merkezini etkileyen retinal kalınlaşma ve sert eksudalar.

Bir diğer seçenek de DRCCR.net'in önerdiği modifiye ETDRS protokolüne göre lazer yapmaktır. Bu protokolle yeşil-sarı arası dalga boylarındaki lazerin yine 50 µ spot büyüklüğü ile mikroanevrizmaları soldurmaya çalışmadan, yalnız altındaki retina pigment epitelinde hafif solukluk sağlayacak şekilde uygulanması önerilmektedir. Bu protokolle lazer uygulanan santral makula kalınlığı (SMK) 250 µ üzerinde olan 122 olgunun takiplerinde 16. haftada %47'sinde SMK'da %10'dan fazla azalma saptanmıştır. Olguların %48'inde SMK 250 µ üzerinde kalmış, ancak 32. hafta sonunda bunların da %42'sinde ek tedavi yapmadan SMK'da %10'dan fazla azalma sağlanmıştır.<sup>14</sup>

Fokal lazerde bir diğer alternatif de kırmızı, kızılötesi veya diod lazer seçenekleridir. Bu lazer tiplerinin dalga boylarının daha uzun olması nedeniyle intraoküler saçılımları, iç retina katlarına hasarı ve en önemlisi foveadaki ksantofiller tarafından emilimleri daha az olmaktadır.<sup>8</sup> Yakın zamanda kullanıma giren mikroatımlı eşikaltı diod lazerler ile klinik olarak görülmeyen lazer skarları oluşturulmakta, bu sayede tedavi görme alanı, renkli görme, kontrast sensitivitede değişikliklerine daha az olmaktadır. Tek dezavantajı hemoglobin tarafından absorbe edilmediği için vasküler sızıntıya direk etkisinin az olmasıdır. Lazerde esas istenen özellik olan RPE absorpsiyonu argona göre %40 daha az olmasına rağmen, yeşil lazerle aynı etkinliği gösterdiği bildirilmiştir.<sup>15</sup> Figuera ve ark.nın çalışmasında ise mikroatımlı eşikaltı diod lazerler yeşil lazerle karşılaştırılmış ve düzeltilmiş görme keskinliği, kontrast sensitivite, retina kalınlığı açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir.<sup>16</sup>

## STEROİDLER

DMÖ tedavisinde fokal/grid lazerin görmeyi yalnız koruması, arttırmaması, yeni tedavi seçenekleri arayışını da beraberinde getirmiştir. Beyin ödemi tedavisinde kullanılmakta olan kortikosteroidler kan-beyin bariyeri ile kan-retina bariyerinin benzerliğinden yola çıkarak DMÖ tedavisinde de kullanılmaya başlanılmışlardır.<sup>17</sup> Yapılan çalışmalarda steroidlerin kan-retina bariyeri stabilizasyonu, VEGF ve ICAM-1 üretiminin blokajı, lökostat inhibitasyonu ve retinal neovaskülarizasyonu azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>18-20</sup>

DMÖ tedavisinde steroidler içerisinde çeşitli seçenekler denenmiştir. Bunlardan deksametazon kullanımının toksik olmadığı bildirilmiştir. Ancak vitreus yarıömrünün kısa (3 saat) olması nedeniyle tercih edilmemektedir.<sup>21</sup> En sık sentetik bir kristalin steroid olan triamsinolon asetonidin adı geçmektedir. İlk olarak Penfold ve ark.<sup>22</sup> tarafından 1995'de yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalarında uygulanmış, 2001'den sonra DMÖ tedavisinde de kullanılmaya başlamıştır.<sup>23</sup> Oldukça fazla kullanılmasına rağmen randomize, kontrollü çalışma grupları tarafından yakın zamanda incelemeye alınmıştır.

Triamsinolon for DME study (TDMO), DMÖ tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) uygulamasını değerlendiren yeterli takip süresi ve hasta sayısına sahip ilk çalışmadır. Lazer tedavisine rağmen persistan DMÖ olan olgular İVTA ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışma sonunda 3. ayda 5 veya daha fazla harf kazanımı İVTA grubunda %55, kontrol grubunda %16, makula kalınlığında azalma İVTA grubunda 152 µ, kontrol grubunda ise 36 µ olarak bulunmuştur.<sup>24</sup> Bu çalışmada İVTA'nın yararlı etkisinin 2 yıl sürdüğü bildirilmiştir. İkinci yılda 5 veya daha fazla harf kazancı İVTA grubunda %56, kontrol grubunda %26'dır. Görme keskinliğindeki ortalama düzelleme ise İVTA grubunda kontrol grubundan 5.7 harf daha fazladır. Bu çalışmada görmesi genellikle 20/30 olan hastalar alınmış ve görme keskinliği 20/40 veya daha altında olanlar çalışmaya alındığında görme artışının daha fazla olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>25</sup>

Aynı grubun yakın zamanda yayınlanan 5 yıllık takip sonuçlarında tedavi ihtiyacının her iki grupta da aynı olduğu, 5 harften fazla görme artışının İVTA grubunda %42, kontrol grubunda %32 oranında görüldüğü ve makula kalınlığında azalmanın İVTA grubunda 30 mikron daha fazla olduğu bildirilmiştir. DMO grubu 5 yıllık takip sonuçlarında İVTA'nın tedavi ihtiyacını azaltmadığı, yani rekürrensi önlemediği, yalnız görmeyi korumaya yardımcı olduğu gösterilmiştir.<sup>26</sup>

İkinci çalışma grubu olan DRCCR.net'in çalışmasında ise 840 göz üç gruba ayrılmıştır: Fokal /grid lazer (n=330), 1 mg İVTA (n=256), 4 mg İVTA (n=254). Olguların takibinde 4. ayda 4 mg İVTA yapılan grupta en fazla görme artışı elde edilirken, 1 yılda gruplar arasında farklılık bulunmamış, 16-24 ay arasında lazer grubunda görme diğer iki İVTA grubuna göre daha iyi bulunmuştur. İki yıllık takip sonuçlarında ise 5 harften fazla artış lazer grubundaki olguların %47'sinde, 1 mg İVTA grubunun %39'unda ve 4 mg İVTA grubunun %43'ünde tespit edilmiştir. Lazer tedavisi alanlarda tedaviye bağlı yan etki daha düşük oranda tespit edilmiştir.

DMÖ tedavisinde uzun dönem takipte lazer tedavisinin bu olumlu etkisi ETDRS grubunun çalışmalarında niçin görme artışı saptanamadığı sorusunu akla getirmektedir. Ancak ETDRS grubunun çalışmalarında da görme keskinliği 20/40 ve üstü olan olgular değerlendirildiğinde 2 yıllık takipte DRCCR.net grubunun sonuçlarına benzerlik göstermektedir. DRCCR.net grubunun alt grup analizinde de görme keskinliği 20/200 ile 20/320 arasında olanlarda 10 harften fazla artış lazer grubunda %42, 1 mg triamsinolon grubunda %46 ve 4 mg triamsinolon grubunda %77 olarak bulunmuştur. On harften daha fazla kötüleşme ise sırasıyla %17, %15 ve %0'dır. Bu bulgular İVTA'nın daha ilerlemiş DMÖ olgularında tercih edilmesinin faydalı olacağını göstermektedir.<sup>27</sup> DRCCR.net'in çalışmasında DMÖ olup, lazerden fayda görme potansiyeli olmayan olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Ancak çalışma sonuçlarına dayanarak İVTA uygulamasının şu endikasyonlarda uygulanması önerilmektedir:

- Lazer tedavisine dirençli olgular,
- Foveaya yakın eksuda ve sızıntı,
- Eşlik eden yüksek riskli proliferatif DR ve katarakt.<sup>28</sup>

Her iki çalışma grubu da İVTA'nın DMÖ tedavisindeki etkinliğini karşılaştırmaktadır ancak hasta profili birbirinden farklı olduğundan verilerinin karşılaştırılması mümkün değildir. TDMO tedaviye yani lazere dirençli olguları kapsamakta, DRCR ise tedaviye dirençli olguları çalışma dışında tutmaktadır. Yılmaz ve ark. DMÖ tedavisinde triamsinolon uygulamalarının meta-analizini yaptıkları çalışmalarında mevcut tüm veritabanlarında (Medline, Cochrane, TRIP) persistan DMÖ olgularında İVTA'nın kontrol grubu veya subtenon triamsinolon uygulaması ile karşılaştırıldığı, en az 3 ay takipli çalışmaları değerlendirilmiştir.<sup>29</sup> İVTA'nın tedavisiz takiple karşılaştırıldığı 4 çalışmada da ilk 3 ayda görmede artış sağladığı, ancak bu etkinin en fazla 6 ay sürdüğünü saptamış ve hem 3. hem de 6. ayda göz içi basıncının arttığı bildirilmiştir. İVTA ile subtenon triamsinolon uygulamasının karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda da İVTA'nın 3. ayda daha iyi görme artışı sağladığı, ancak 6. ayda belirgin fark olmadığı bildirilmiştir. Ancak yan etkilerin intravitreal uygulamadan daha düşük oranda görüldüğü bildirilmektedir. Subtenon triamsinolon uygulamalarında da konjonktival nekroz, orbital abse, endoftalmi vb komplikasyonlar bildirilmektedir.<sup>30,31</sup>

Bu veriler İVTA'nın DMÖ'ni kısa dönemde azaltmada etkili olduğunu ancak fokal/grid lazerin halen esas ve kalıcı tedavi sağladığını göstermektedir. İVTA sonrası ödem azaldıktan sonra lazer yapılmasının ise daha düşük güç kullanılmasına imkan sağlayacağı ve lazerin yan etkilerini, neden olduğu kalıcı hasarı azaltacağı ileri sürülmektedir. Her iki tedavinin kombinasyonu konusunda çelişkili çalışma sonuçları bildirilmektedir. Lam ve ark.<sup>32</sup> sonuçların farklı olmadığını bildirirken, Kang ve ark.<sup>33</sup> 3-6 aylık takipte lazer ile kombine edilen İVTA uygulamasının görme keskinliğinde daha iyi düzelmeye sağladığını bildirmektedirler. Yukarıda bahsedilen DRCR.net grubu verileri de İVTA'nın kısa süreli etkisini lazerin uzun süreli etkisi ile kombine etmeyi desteklemektedir.

DMÖ tedavisinde steroid kullanımının bu olumlu fakat kısa süreli etkisinin devamlılığını sağlamak için yavaş salımlı steroid implantları da denenmeye başlanmıştır. Vitreus içine 25 G intravitreal injeksiyon ile yerleştirilen 3 mm'lik silindirik tüp şeklindeki fluocinolone impantı (Iluvien-Alimeira Sciences) uygulamasının yakın zamanda yayınlanan ilk sonuçlarına göre ve makula ödemi azaltmada ümit verici sonuçlar bildirilmektedir.<sup>34</sup> Ayrıca bir diğer deksametazon ilaç salınım sistemi ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir ve ilk sonuçlarda iyi tolere edildiği ve DMÖ tedavisinde başarılı sonuçlar sağladığı bildirilmektedir.<sup>35</sup>

Bir başka alternatif de topikal olarak kullanılan difluprednate oftalmik emülsiyonudur. (Durezol (TM), Siron Therapeutics Inc., USA) Vitrektomiye rağmen devam

eden DMÖ olgularında subtenon triamsinolon uygulamasına yakın miktarda görme keskinliği artışı ve maküler ödemde azalma sağladığı bildirilmektedir.<sup>36</sup>

## VEGF ANTİKORLARI

DMÖ tedavisinde son yıllarda uygulanımı giderek yaygınlaşan bir diğer tedavi seçeneği de VEGF antikorlarıdır. DMÖ patogeneğinde vasküler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan vasküler oklüzyonun lokal iskemiye neden olduğu, buna bağlı gelişen hipoksinin VEGF salınımına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>4</sup> VEGF'inde endotelial sıkı bağlantıları etkileyerek vasküler geçirgenliği histaminden 50000 kat daha fazla arttırdığı ve bu nedenle maküler ödem gelişiminde anahtar rol oynadığı ileri sürülmektedir.<sup>37</sup> DMÖ'lü olgularda vitreus VEGF düzeyini yüksek bulan pek çok çalışma bildirilmiştir.<sup>38-40</sup> Tüm bu veriler VEGF antikorlarını DMÖ tedavisinde önemli hedeflerden biri haline getirmiştir.

Bilindiği gibi şu an rutin kullanımda olan 3 anti-VEGF antikorunu mevcuttur:

### - Pegaptanib

Bir ribonükleik asit aptameri olan ve seçici olarak VEGF'in yalnız 165 izoformunu bağlayan pegaptanib neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) tedavisi için FDA onayı almıştır. Ancak DMÖ tedavisinde kullanımının faz 2 çalışmaları yapılmış ve taklit, 0.3, 1 ve 3 mg intravitreal pegaptanibin 0, 6, 12. haftalarda ve gerektiğinde 30 haftaya kadar 6 haftada bir uygulanımı 36. hafta sonunda değerlendirilmiştir. Bu sonuçlara göre 10 haftadan fazla artış taklit enjeksiyon grubunun %10'unda, 0.3 mg grubunun %34'ünde saptanmıştır. Optik koherens tomografi (OKT) ile ölçülen santral maküler kalınlığın plasebo grubunda 4 µ, 0.3 mg grubunda 68 µ olduğu ve bilinmeyen bir nedenden ötürü 0.3 mg'ın 1 ve 3 mg dozlarında daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 0.3 mg pegaptanib uygulanan olguların %25'inde ek olarak fokal lazer uygulama ihtiyacı olmuş, buna karşın taklit enjeksiyon grubundaki olgularda bu ihtiyaç %48 olarak saptanmıştır.<sup>41</sup>

### - Ranibizumab

Ranibizumab VEGF'in tüm izoformlarını bağlayan, 48 kD ağırlığında, monoklonal bir antikorun Fab kısmından oluşmaktadır. Haziran 2006'da FDA tarafından neovasküler YBMD'da kullanılmak üzere onaylanmıştır. DMÖ'de kullanımı ile ilgili ilk veriler Chun ve ark. tarafından bildirilmiştir.<sup>42</sup> On olguya uygulanım sonrası 3. ayda 0.3 mg uygulanan grupta 12.0 harf görme artışı, santral retina kalınlığında 45.3 µm azalma; 0.5 mg uygulanan grupta ise 7.8 harf artış ile santral makula kalınlığında 197.8 µm azalma saptanmıştır.<sup>42</sup> Bir diğer faz-1 çalışmada (READ-1) ise Nguyen ve ark.<sup>43</sup> 0, 1, 2, 4 ve 6. ayda uygulanım sonrası görme keskinliğinde 7. ayda ortalama 12.3 harf artış, fovea kalınlığına %85 azalma (503 µm'dan 257 µm'a) bildirmişlerdir. Bu verilere dayanarak

düzenlenen daha fazla olgu içeren READ-2 çalışmasında ise ranibizumab uygulananı, lazer fotokoagülasyon ve her ikisinin kombinasyonu karşılaştırılmış ve görsel sonuçların fokal/grid lazer tedavisinden daha iyi olduğu bildirilmiştir.<sup>44</sup>

Şu ana kadar yayınlanan çalışma sonuçlarının tümü ranibizumabın DMÖ tedavisinde de oldukça ümit verici olduğunu düşündürmekte, ancak nasıl uygulanacağı konusunda henüz belirlenmiş bir şema yok. Halen yürütülmekte olan ranibizumabın iki farklı konsantrasyonunun etkinliğini araştıran RESOLVE çalışmasının yanısıra, lazer fotokoagülasyonla karşılaştırmasının yapıldığı RISE, RIDE çalışmalarının sonuçlarının DMÖ tedavisinde ranibizumabın nasıl bir protokolle uygulanacağı konusunda daha net bilgiler sağlaması beklenmektedir.<sup>45</sup>

### - Bevacizumab

Bevacizumab FDA tarafından kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan ilk sistemik anti-angiyojenik tedavidir. Ranibizumab gibi VEGF'in tüm izoformlarını bağlayan, 149 kD ağırlığında, humanize bir monoklonal antikordur. Oftalmolojide halen "off-label" olarak kullanılmakta, ancak ekonomik olması nedeniyle oldukça fazla ilgi görmektedir. Molekül ağırlığı ranibizumabtan fazla olduğu için retinanın tüm katlarına penetre olamayacağı ileri sürülmüştür. Ancak yakın zamanda yapılan iki çalışmada RPE'ni geçerek koroidi etkilediği gösterilmiştir. Ranibizumab ile diğer farkları antikorun ranibizumab gibi yalnız Fab kısmını değil tamamını içermesi nedeniyle daha fazla intraoküler reaksiyona neden olması ve vitreus yarı ömrünün ranibizumabdan uzun olmasıdır (Bevacizumabın 5.6 gün, ranibizumabın 4.2 gün).<sup>45-47</sup>

Literatürde DMÖ'de bevacizumab kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bunların bir kısmında bevacizumab primer tedavi olarak seçilmiş, bir kısmında ise diğer tedavilere dirençli olgularda uygulanmıştır. Bevacizumabın DMÖ tedavisindeki yerini anlamak için olgu sayıları ve takip süreleri yeterli görünen, çok merkezli, randomize ve prospektif birkaç çalışma grubunun verilerini dikkate almak yerinde olacaktır. Bunlardan biri DRRCR.net grubunun yürüttüğü 121 olgulu bir faz 2 çalışma. Olgular randomize olarak 5 gruba ayrılmış:

- 1- Başlangıçta fokal lazer fotokoagülasyon,
- 2- Başlangıç ve 6. haftada 1.25 mg intravitreal bevacizumab,
- 3- Başlangıç ve 6. haftada 2.50 mg intravitreal bevacizumab,
- 4- Başlangıçta 1.25 mg intravitreal bevacizumab, 6. haftada plasebo,
- 5- Başlangıçta 1.25 mg intravitreal bevacizumab, 3. haftada fokal lazer fotokoagülasyon ve 6. haftada tekrar intravitreal bevacizumab.

Çalışma sonunda 1.25 mg ve 2.50 mg bevacizumab dozları arasında ve tedavinin lazerle kombinasyonunda kısa dönemde farklılık bulunmamış ve 6 haftanın optimum enjeksiyon aralığı olarak uzun olduğu bildirilmiştir. 12. haftada ise her iki bevacizumab dozu uygulanan olgularda lazer fotokoagülasyon grubuna göre 1 sıra daha fazla artış sağlanmıştır.<sup>48</sup>

Pan-American Collaborative Retina Study (PACORE) grubunun yürüttüğü bir başka çalışmada da primer tedavi olarak bevacizumab uygulanan 119 olgunun 134 gözü takip edilmiş ve bu çalışmada da 1.25 mg ile 2.5 mg dozları arasında farklılık bulunmamıştır. Ortalama 5.8 enjeksiyon sonrası makula kalınlığının görme keskinliği logMAR değerinin 0.88'den 24. ayda 0.57'ye çıktığı, makula kalınlığının da 466.5 µ'dan 286.6 µ'a indiği bildirilmiştir.<sup>49</sup>

Bevacizumab uygulananın triamsinolon ile karşılaştırıldığı çalışmalarda bevacizumabın triamsinolona göre DMÖ'ni azaltmada daha az ve daha kısa süreli etki gösterdiği bildirilmektedir. Örneğin Shimura ve ark.nın aynı olgunun bir gözüne bevacizumab, diğer göze triamsinolon uyguladıkları çalışmalarında 24 haftalık takip sonucunda bevacizumabın fovea kalınlığını 1. haftada %24 azalttığı, bu etkinin 4. haftaya kadar sürdüğü, ancak sonra azalarak 12. haftada %5'e düştüğü saptanmıştır.<sup>50</sup> Buna karşın triamsinolon uygulanan olgularda 1. haftada fovea kalınlığı %35 azalmakta ve bu etki 12. haftada %31'e düşmektedir.

Bevacizumabın DMÖ tedavisinde primer tedavi olarak tek başına kullanımı ve triamsinolon ile kombinasyonunun lazer tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise triamsinolon ile kombinasyonun daha uzun süreli ve daha fazla etki sağladığı ancak görmeye ek katkı sağlamadığı bildirilmektedir.<sup>51,52</sup>

VEGF antikor enjeksiyonu görme artışı ve ödemde azalma sağlamakla birlikte sürekli tekrarlanan enjeksiyon uygulamaları gerektirmektedir. Bu ihtiyacı karşılamak için sürekli salınım sağlayacak ısıya duyarlı termojeller geliştirilmektedir, ancak henüz deneme aşamasındadır.<sup>53</sup>

### - VEGF Trap

VEGF salınım sürecini daha uzun süreli ve daha proksimalden inhibe edecek alternatif moleküller üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bunlardan VEGF Trap bir VEGF reseptör proteindir ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını ranibizumabtan 140 kat daha fazla afinite ile bağladığı bildirilmektedir. Ayrıca enjeksiyon sonrası vitreusta aktivitesi 10-12 hafta sürmektedir. Daha az ve daha aralıklı enjeksiyon gerektiren bu molekülün faz 1 çalışma sonuçlarında artmış fovea kalınlığının 6. haftada %31 azaldığı ve görme keskinliği artışı ortanca değerinin 3 harf olduğu bildirilmiştir. Faz 2 çalışmaları halen sürmektedir.<sup>54</sup>

### - Bevasiranib

Ümit vaadeden bir diğer tedavi de mesajcı RNA'nın inhibisyonu ile VEGF'in yapılmasını engelleyen bevasiranibdir. Küçük interferans gösteren RNA grubu bir preparat olan bevasiranib daha uzun etkinlik sağlayacak gibi görünmekle birlikte sentezlenmiş olan VEGF'e etkisi olmaması dezavantajıdır. RACE çalışmasında 48 göze enjeksiyon sonrası 4. haftada etki görülmediğini, 8. haftada görme keskinliğinde artış ve retina kalınlığında azalma görüldüğünü ve olguların %91'inde 6-12. haftalarda görmenin stabil kaldığını bildirmişlerdir. Ancak 48 olgudan 4'ünde üveit görülmüştür. Bu molekülün başlangıçta ranibizumab ile kombine edildiği faz 3 çalışmaları halen sürmektedir.<sup>55</sup>

### - Rapamisin

VEGF üretim algoritmini daha da proksimalden inhibe eden bir diğer molekül de rapamisinidir. Anjioplasti sonrası stentin tekrar daralmasını önlemek için kullanılan bir immünsupresifdir. Antiinflamatuvar, antifibrotik, antiproliferatif, geçirgenliği azaltıcı ve antianjiyojenik etkilleri olduğu bilinmektedir. VEGF'i hem salınımını azaltarak, hem de endotel hücrelerinin VEGF'e yanıtını azaltarak inhibe etmektedir. İntravitreal ve subkonjonktival uygulanım sonrası 180 güne kadar süren fonksiyonel ve anatomik düzelme bildirilmektedir ve ciddi oküler veya sistemik yan etkiye rastlanmamıştır.<sup>56</sup>

### - Protein Kinaz C inhibitörleri

DMÖ patogenezinde rol oynayan bir diğer enzim protein kinazın beta izoformudur. Hiperglisemide özellikle vasküler dokularda aktive edildiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda VEGF ekspresyonunu stimüle ettiği de gösterilmiştir. Ayrıca VEGF'in mitojenik ve permeabilite artırıcı etkilerindeki hücre içindeki sinyal prosesinde PKC beta aktivasyonu gösterilmiştir. DR'nin erken ve ileri evrelerindeki bu etkisi nedeniyle tedavide gündeme gelmiştir. LY333531 (ruboksistaurin mesylate) protein kinaz beta izoformunun yüksek seçicilik gösteren bir inhibitördür. Bu nedenle yan etkisi azdır. Faz 1 çalışmalarında günlük 32 mg kullanımının iyi tolere edildiği, DR'nin ilerlemesini yavaşlatma ve retinal vasküler sızıntıyı azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>57,58</sup> Faz 2-3 çalışmalarının sonuçları halen bekleniyor.

### TNF Blokörleri

Diabetik retinopatide inflamatuvar bir sürecin sözkonusu olduğu giderek daha çok çalışma ile desteklenmektedir. Birçok sitokinin rol oynadığı ve birbiri ile etkileştiği bu inflamasyonu baskılamaya yönelik antiinflamatuvar tedaviler giderek daha sık gündeme gelmektedir. İnflamatuvar olaylarda anahtar sitokinlerden biri olan TNF-alfa makrofajlar tarafından iskemi, yaralanma enfeksiyon gibi olaylarda salgılanmaktadır. Ayrıca TNF'nin RPE hücrelerinden VEGF salınımını arttırdığı da bilinmektedir. Monoklonal bir IgG1 antikoru olan infliximab (Remicade, Centocor, Inc., Horsham, PA) üveite sekonder kistoid

makula ödemindeki başarılı sonuçları nedeniyle diğer makula ödemi nedenlerinin tedavisinde de gündeme gelmiştir. Sistemik kullanımı ile ilgili bir çalışma var. Sfikakis ve ark.nın çalışmasında ciddi tip 2 DM'lu DME olan 6 olguya uygulanmış ve 4'ünde anatomik ve fonksiyonel düzelme elde edilmiş.<sup>59</sup> Sistemik otoimmün hastalığa yol açtığı bir olgu da bildirilmiştir. Giganti ve ark.<sup>60</sup> ise daha önce ratlarda yapılan uygulamalara dayanarak ikisi DME olan 4 olguya 0.5 mg/0.05 ml dozunda intravitreal enjeksiyon yapmışlar, ancak düşük doz intravitreal infliximab iyi tolere edilmemiş, immünojenik ve retinotoksik bulunmuştur. Ayrıca 12 hafta sonunda 3 olguda görme azalmış ve hiçbirinde OCT'de makula kalınlığında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. İnsan antikoru olmaması nedeniyle panüveit görülebileceği de bildirilmektedir.

### Steroid Olmayan Antiinflamatuvarlar

Prostaglandin E<sub>2</sub> bilindiği gibi retinadaki majör prostaglandindir ve VEGF mRNA ekspresyonunu indükler. Bu nedenle steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, özellikle steroidler gibi hem siklo-hem lipooksigenaz yolunu inhibe eden diklofenak DMÖ tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır. Soheilian ve ark.nın çalışmasında ise 500 µg/0.1 ml diklofenak çeşitli nedenlere bağlı makula ödemi olan olgulara uygulanmış ve toksik etki saptanmamış.<sup>61</sup> Görme 8 haftada düzelmiş ancak makula kalınlığında belirgin azalma saptanmamıştır.

Bir başka antiinflamatuvar ilaç olan celecoxib bir COX-2 inhibitörü olup, diod lazerle birlikte kullanımının argon lazer ile karşılaştırıldığı bir çalışmada görme ve makula kalınlığındaki azalmanın aynı olduğu, ancak anjiyografide sızıntının azaldığı bildirilmiştir.<sup>62</sup>

### Antilipidemik İlaçlar

DMÖ gelişiminde hiperlipideminin rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ilişki gözönüne alınarak antilipidemik ilaçların DMÖ üzerine etkisi de incelenmiştir.<sup>63</sup> Gupta ve ark.nın çalışmasında atorvastatin verilen DMÖ olgularında kontrol grubuna göre sert eksudalarda ve makula ödeminde azalmanın daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>64</sup> Yakın zamanda yayınlanan Panagiotoglou ve ark.nın çalışmasında oral atorvastatinin DMÖ olgularında eksudalarda ve anjiyografideki sızıntılarda azalma sağladığı bildirilmiştir.<sup>65</sup>

### Otolog Plazmin

Otolog plazmin enzimi de lazere dirençli DMÖ olgularında denenmiş ve 0.2 ml intravitreal uygulanım sonrası santral makula kalınlığının azaldığı, görmenin ise 1. ayda azaldığı ancak 6. ayda bulguların stabil hale geldiği bildirilmiştir.<sup>66</sup>

DMÖ tedavisinde kullanıma girmesi beklenen daha yeni tedavi seçenekleri de mevcut ancak tedavi yöntemi ne olursa olsun tedaviye daha iyi yanıt almak için ilk yapılması gereken DM regülasyonudur. Tedavi süresince akılda tutulması gereken bir diğer husus da makula kalınlığını azaltmanın her zaman görmenin artacağı

anlamına gelmediğidir. Bu konuda ödemin süresi kritik öneme sahip. Bu nedenle etkileri kısa süreli olsa da daha kalıcı tedavi seçenekleri kullanıma girene kadar intravitreal anti-VEGF enjeksiyon uygulamaları en azından fotoreseptörlerin ödeme bağlı dejenerasyonu sürecini engellemeye yardım sağlamaktadır. Bu seçenekler içerisinde ödemi en fazla ve en uzun süreli azaltan İVTA'nın yan etkileri nedeniyle fazla tekrarlanması güç olduğundan, daha dirençli olgularda tercih edilmesi yerinde olacaktır. Son zamanlarda giderek uygulanımı yaygınlaşan intravitreal enjeksiyon tedavisini gerekli olgularda lazer tedavisi ile kombine etmenin uzun dönemde görmeyi korumaya etkisini unutmamak gerekir.

### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Klein R, Klein B, Moss S, et al.: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. *Ophthalmology*. 1995;102:7-16.
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-1806.
3. Adamis A.: Is diabetic retinopathy an inflammatory disease *Br J Ophthalmol*. 2002;86:363-365.
4. Grant MB, Afzal A, Spoerri P, et al.: The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:1275-1293.
5. Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al.: Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:617-624.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group.: Report 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1991;98:766-785.
7. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al.: Global Diabetic Retinopathy Project Group: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677-1682.
8. Ahmadi MA, Lim JJ.: Update on laser treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49:87-94.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group.: Report 2. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1987;94:761-774.
10. Morgan CM, Schatz H.: Atrophic atrophy of the retinal pigment epithelium after focal macular photocoagulation *Ophthalmology*. 1989;96:96-103.
11. Schatz H, Madeira D, McDonald HR.: Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1549-1551.
12. Roeder J.: Laser treatment of retinal diseases by subthreshold laser effects *Semin Ophthalmol*. 1999;14:19-26.
13. Diabetic Retinopathy Clinical research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-1077.
14. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.: The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema *Retina*. 2009;29:1436-1443.
15. Akduman L, Olk J.: Diode laser (810 nm) versus Argon green (514nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema *Ophthalmology*. 1977;104:1433-1441.
16. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al.: Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1341-
17. Heiss J, Papavassiliou E, Merrill M, et al.: Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. Involvement of the glucocorticoid receptor and vascular permeability factors. *J Clin Invest*. 1996;98:1400-1408.
18. Felinski E, Antonetti D.: Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression : novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2005;30:949-957.
19. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud A, et al.: Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 1998;341:309-315.
20. Tamura H, Miyamoto K, Kirju J, et al.: Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1440-1444.
21. Graham RO, Peyman GA.: Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 1974;92:149-154.
22. Penfold P, Gyory J, Hunyor A, et al.: Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1995;23:293-298.
23. Jonas J, Sofker A.: Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema *Am J Ophthalmol*. 2001;132:425-427.
24. Sutter F, Simpson J, Gillies MC.: Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked placebo controlled clinical trial *Ophthalmology*. 2004;111:2044-2049.
25. Gillies MC, Sutter F, Simpson J, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two year results of a double-masked placebo controlled, randomized clinical trial *Ophthalmology*. 2006;113:1533-1538.
26. Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, et al.: Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema *Ophthalmology*. 2009;116:2182-2187.
27. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.: Randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115:1447-1459.
28. Kuo C, Gillies MC.: Role of steroid in the treatment of diabetic macular edema *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49:121-134.
29. Yılmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology*. 2009;116:902-911.
30. Ozdek S, Bahçeci UA, Gürelik G, et al.: Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema *J Diabetes Complications*. 2006;20:246-251.
31. Cellini M, Pazzaglia A, Zamparini E, et al.: Intravitreal vs. subtenon triamcinolone acetonide for the treatment of diabetic cystoid macular edema *BMC Ophthalmol*. 2008;17:8:5.
32. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al.: Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six month outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114:2162-2167.
33. Kang S, Sa H, Cho H, et al.: Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema *Arch Ophthalmol*. 2006;124:653-658.
34. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al.: Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology*. 2010;2.

35. Haller JA, Kupperman BD, Blumenkranz MS, et al.: Diexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema *Arch Ophthalmol*. 2010;128:289-296.
36. Nakano S, Yamamoto T, Kirii E, et al.: Steroid eye drop treatment (difluprednate ophthalmic emulsion) is effective in reducing refractory diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:805-810.
37. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J.: The biology of VEGF and its receptors *Nat Med*. 2003;9:669-676.
38. Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, et al.: Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1476-1482.
39. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al.: Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:70-77.
40. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al.: Angiotensin II and vascular endothelial growth factors in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders *Am J Ophthalmol*. 2002;133:537-543.
41. 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;112:1747-1757.
42. 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.
43. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah MS, et al.: Vascular Endothelial Growth Factor Is a Critical Stimulus for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:961-969.
44. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al.: READ-2 Study Group. Primary End Point (Six Months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009;116:2175-2181.
45. Khurana RN, Do DV, Nguyen QD.: Anti-VEGF Therapeutic approaches for diabetic macular edema *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49:109-119.
46. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, The Tübingen Bevacizumab Study Group.: Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:2814-2823.
47. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al.: Comparison of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration *Toxicol Pathol*. 1999;27:536-544.
48. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, et al.: A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:1860-1867.
49. 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;116:1488-1497.
50. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K.: Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema *Am J Ophthalmol*. 2008;145:854-861.
51. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al.: Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema *Ophthalmology*. 2009;116:1142-1150.
52. Faghihi H, Roohipor Ri Mohammadi SF, et al.: Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab -triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema *Eur J Ophthalmol*. 2008;18:941-948.
53. Derwent JK, Mielre WF.: Thermoresponsive hydrogels as a new ocular drug delivery platform to the posterior segment of the eye *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:206-214.
54. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, et al.: An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular edema *Br J Ophthalmol*. 2009;93:144-149.
55. Singerman LJ.: Intravitreal bevasiranib in exudative age-related macular degeneration or diabetic macular edema 25th Annual Meeting of the American Society of Retina Specialists. Indian Wells, California, December. 2007;1-5.
56. Blumenkranz MS, Dugel PU, Solley WA ve ark.: A randomized dose escalation trial of locally administered sirolimus to treat diabetic macular edema. 2008 Annual Meeting of the Association of Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida. 2008;49.
57. Danis RP, Sheetz MJ.: Ruboxistaurin: PKC-beta inhibition for complications of diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2913-2925.
58. Aiello LP.: The potential role of PKC-  $\beta$  in diabetic retinopathy and macular edema *Surv Ophthalmol*. 2002;47:263-269.
59. Sfikakis PP, Grigoropoulos V, Emfietzoglou I. et al.: Infliximab for diabetic macular edema refractory to laser photocoagulation a randomized double-blind placebo-controlled, crossover, 32-week study. *Diabetes Care*. 2010;33:1523-1528.
60. Giganti M, Beer PM, Lemanski N, et al.: Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina*. 2009;4.
61. Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, et al.: Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies. *Retina*. 2009;1.
62. Chew EY, Kim J, Coleman HR, et al.: Preliminary assessment of celecoxib and microdiode pulse laser treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2009;24.
63. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, 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.
64. Gupta A, Gupta V, Thapar S, et al.: Lipid lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema *Am J Ophthalmol*. 2004;137:675-682.
65. Panagiotoglou TD, Ganotakis ES, Kymionis GD, et al.: Atorvastatin for diabetic macular edema in patients with diabetes mellitus and elevated serum cholesterol. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;41:316-322.
66. Diaz-Llopis M, Udaondo P, Arevalo F, et al.: Intravitreal plasmin without associated vitrectomy as a treatment for refractory diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25:379-384.