

# Ranibizumaba Dirençli Diyabetik Maküler Ödem Hastalarında Tek Doz Deksametazon İmplantın Etkinliği

## Efficacy of Single-Dose Dexamethasone Implant in Patients with Ranibizumab Persistent Diabetic Macular Edema

Emrah KAN<sup>1</sup>, Nurullah KOÇAK<sup>1</sup>, Emrullah BEYAZYILDIZ<sup>1</sup>, Türkan METE<sup>2</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Ardışık olarak 5 doz ranibizumab enjeksiyonuna cevap vermeyen dirençli diyabetik maküler ödem (DMÖ) tedavisinde tek doz intravitreal deksametazon implantın etkinliğini 6 ay süresince araştırmak

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Aralık 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında DMÖ tanısı alan ve ardışık aylık beş doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonunu takiben tek doz intravitreal deksametazon implant uygulanan 10 hastanın 10 gözüne ait bulgular retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), santral maküler kalınlık (SMK) ve göz içi basınç değerleri (GİB) periyodik olarak incelenerek bazal düzeyler ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 10 hastanın (4 erkek ve 6 kadın, ortalama yaş 55.4±3.7) 10 gözü incelendi. İntravitreal deksametazon implant uygulamasından 6 ay sonunda SMK ve EİDGK'de başlangıç düzeyine göre anlamlı bir iyileşme olduğu izlendi. SMK'nin değeri başlangıçta ortalama 423±67.3 µm iken bu değer 1,3 ve 6. ayda sırasıyla 250±28.3, 252±31.1 ve 261±22.2 µm olarak ölçüldü (p<0.001). EİDGK başlangıçta 0.13±0.08 olarak ölçülmüş iken bu değer 1,3 ve 6. ayda sırasıyla 0.36±0.14 (p<0.001), 0.34±0.15 (p<0.001) ve 0.13±0.08 (p=0.001) olarak ölçüldü. 10 hastanın 5'inde 1. ayda GİB değeri 21 mmHg üzeri ölçüldü fakat takiplerde bu hastaların iki tanesine topikal antiglokomatöz tedavi başlanarak 6. ay sonunda GİB'leri ile kontrol altına alındı. Fakik olan gözlerden bir tanesinde 6. ay sonunda katarakt gelişti.

**Sonuç:** İntravitreal deksametazon implant uygulanması, beş doz ardışık ranibizumab enjeksiyonuna cevapsız DMÖ'ü olan hastalarda EİDGK ve SMK'da belirgin bir düzelmeye neden olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Kortikosteroid, deksametazon, diyabetik maküler ödem.

### ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the efficacy of single-dose intravitreal dexamethasone implantation in the treatment of persistent diabetic macular edema (DME) unresponsive to five consecutive ranibizumab injections over a period of 6 months.

**Material and Methods:** Ten patients with a previous history of treatment for DME including at least five monthly consecutive intravitreal ranibizumab injections were enrolled in this retrospective study. Best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and intraocular pressure (IOP) levels were evaluated from baseline to 6th month.

**Results:** Ten eyes of ten patients were included (4 men and 6 women, mean age 55.4 ± 3.7 years) into the study. After the end of the 6th month since the application of intravitreal dexamethasone, CMT and BCVA showed a significant improvement compared to baseline levels. At the baseline, the mean CMT was 423±67.3 µm which improved to 250 ±28.3, 252 ± 31.1 and 261 ±22.2 µm at the 1st, 3rd and 6th month, respectively (p<0.001). The preinjection mean BCVA was 0.13± 0.08 which improved to 0.36 ± 0.14 (p<0.001), 0.34 ± 0.15 (p<0.001), and 0.13±0.08 (p=0.001) at the 1st, 3rd and 6th month, respectively. At the end of the 1st month in 5 patients IOP levels were measured over 21 mmHg but only two patients required an antiglaucomatous treatment and IOP levels were controlled at the end of 6th month. Cataract formation was observed in one patient at the end of 6th month.

**Conclusion:** Intravitreal dexamethasone implantation caused a significant improvement of BCVA and reduction of CMT in the patients with persistent DME that were unresponsive to five consecutive ranibizumab injections.

**Key Words:** Corticosteroid, dexamethasone, diabetic macular edema.

1- Uz. Dr., Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Samsun - TÜRKİYE

2- Uz. Dr., Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma, Samsun - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 18.03.2016

Kabul Tarihi - Accepted: 24.03.2016

Ret-Vit 2017;26:6-10

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

E-mail: dremrahkan@yahoo.com

Phone: +90 362 311 1500

## GİRİŞ

Diyabetik maküler ödem (DMÖ) diyabet hastalarında görme kaybının en sık nedenidir.<sup>1</sup> DMÖ olan hastaların yaklaşık yarısında iki yıl içerisinde EİDGK'de iki sıradan fazla azalma olduğu tespit edilmiştir. DMÖ, mikroanevrizmalar ve dilate kapillerden fokal eksuda sızıntısı ya da maküla bölgesindeki diffüz kaçak sonucu gelişmektedir. Her iki durumda da altta yatan mekanizma iskemi ve iç kan-retina bariyerindeki bozukluktur. Bununla beraber diyabetik makülopati patogenezinde oküler sıvılarda inflamatuvar sitokinler (interlökin-6 ve interlökin-8), prostaglandinler ve vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) düzeylerinin yükselmiş olduğu ve kan-retina bariyerinin bozulmasında bu faktörlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle maküla ödemi oluşumunda inflamasyon önemli rol oynamaktadır.<sup>2-5</sup>

Günümüzde DMÖ tedavisi amacıyla grid lazer fotokoagülasyon, intravitreal anti-VEGF ajanlar, intravitreal steroid ve steroid implantları ile bunların kombinasyonu gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır. İntravitreal anti-VEGF tedavinin DMÖ'deki etkinliği gösterilene kadar geçen süreçte maküler lazer fotokoagülasyon altın standart tedavi olarak uygulanmaktaydı.

Anti-VEGF ajanların SMK da azalma ve görme keskinliğinde artış yaparak DMÖ tedavisindeki yararlı etkilerinin gösterilmesi ile kullanımı giderek yaygınlaşmıştır.<sup>6-9</sup> Günümüzde her ne kadar anti-VEGF'ler DMÖ tedavisinde etkili olarak kullanılsalar da DMÖ olgularında yüksek oranda tedaviye yanıtızsızlık gözlenmektedir. Tedavi yanıtızsızlığın önemli bir sebebi DMÖ patogenezinin multifaktöryel olması, kan retina bariyerinin bozulması ve artmış inflamasyonun mevcudiyetidir. Kortikosteroidler güçlü anti-inflamatuvar etkileriyle kapiller permeabilityyi azaltır, fibrin birikimini engeller ve endotelial sıkı bağlantılarının kaybının engellenmesini sağlar. Ayrıca lökosit migrasyonu azaltılarak VEGF, prostoglandin ve diğer proinflamatuvar proteinlerin birikimide azaltılmış olur.<sup>10-12</sup> Kortikosteroidler anti-VEGF ajanlara dirençli olgularda anti-inflamatuvar, anti-VEGF ve anti-proliferatif etkileri ile alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.<sup>10-12</sup>

Son yıllarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada kortikosteroid tedavisinin anti-VEGF tedaviye dirençli durumlarda etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Ozurdex (Allergan, Irvine, CA, United States) retinal ven dal tıkanıklığına sekonder maküler ödem tedavisi için geliştirilmiş FDA (Food and Drug Administration) onayı almış biyo-çözünürlüğü olan intravitreal olarak uygulanan bir steroiddir.<sup>14</sup> Bu çalışmada, kliniğimizde DMÖ tedavisi amacıyla ardışık beş ay boyunca uygulanan ranibizumab tedavisine yanıtızsız hasta grubunda tek doz intravitreal 0.7 mg deksametazon implant enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Aralık 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında DMÖ tanısı alan ve ardışık beş doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonunu takiben tek doz intravitreal deksametazon implant uygulanan 10 hastanın 10 gözüne ait bulgular retrospektif olarak değerlendirildi. DMÖ tanısı FFA (Fundus Flörosein Anjiografi) ve spektral domain optik koherens tomografi (OKT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) kullanılarak konuldu. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18 yaş üstü tip 1 yada tip 2 DM tanısı olmak, FFA da diffüz ödem ve OKT'de SMK da 300 mikron üzeri kalınlaşma olması ve toplamda ardarda aylık beş doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış olmasına rağmen SMK 300 mikron ve üzeri olması ve/veya EİDGK'de artış olmaması olarak belirlendi. İntravitreal ranibizumab tedavisine cevap vermeyen DMÖ'li olgular tedaviye dirençli olarak kabul edildi ve tedavileri tek doz intravitreal deksametazon implant enjeksiyonu ile değiştirildi. Son altı aylık dönemde intraoküler cerrahi, glokom, üveit, OKT ile tanı konulmuş epiretinal membran, yaşa bağlı makula dejeneransı, traksiyonel retina dekolmanı öyküsü ve FFA'de makula iskemisi olanlar ile son bir yıl içinde DMÖ tedavisi için makülaya lazer tedavisi uygulanmış olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan işlem öncesinde onam formu alındı ve göz içi enjeksiyonlar steril şartlarda limbusun 3.5-4.0 mm gerisinden alt temporal bölgeden uygulandı. Enjeksiyon sonrası hastalara 7 gün süre ile günde 4 defa kullanılmak üzere kinolon grubu bir antibiyotik reçete edildi. Hastaların enjeksiyonlardan sonra 1, 7, 30, 90 ve 180. günlerde kontrol muayenesi yapıldı. Her vizitte snellen eşeli ile EİDGK, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınçları değerlendirildi ve biyomikroskopik muayene yapıldı. DMÖ enjeksiyon sonrası 1, 3 ve 6. aylarda makula OKT kullanılarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımı için Shapiro Wilk testi ve bağımlı örneklerde tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. P<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 6'sı kadın, 4'ü erkek olmak üzere toplam 10 hastanın 10 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 55.4 ±3.7 idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi FFA'de tüm hastalarda diffüz ödem bulunmaktaydı. Hastaların enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası 1, 3 ve 6. aydaki SMK, EİDGK ve GİB'larını içeren klinik özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir. Tüm hastalarda maküler ödemde gerileme görüldü ve hiç bir hastaya altı aylık periyod boyunca ilave enjeksiyon ihtiyacı duyulmadı. İki hastaya ait SD-OCT görüntüleri şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. Birinci ay sonunda en yüksek 48 mmHg olmak üzere 5 hastanın (%50) GİB değeri

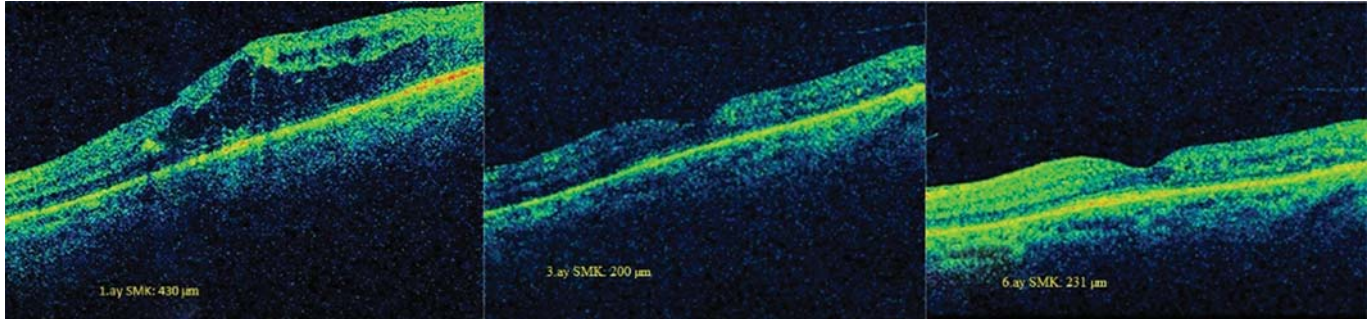
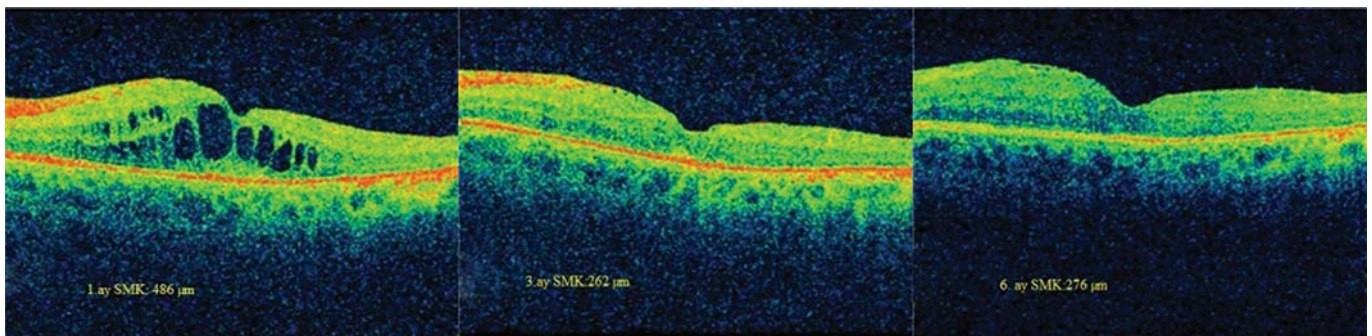
**Tablo 1:** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş	Cinsiyet	Süre (yıl)	HbA1c(%)	Fakik/Psödo fakik
60	Erkek	18	7.5	Fakik
55	Erkek	15	7.5	Psödo fakik
56	Kadın	15	7.9	Fakik
53	Kadın	13	9.2	Fakik
48	Erkek	20	8.3	Fakik
56	Kadın	15	8.9	Psödo fakik
52	Kadın	17	7.6	Fakik
60	Kadın	19	6.6	Psödo fakik
55	Kadın	20	7.5	Fakik
59	Erkek	25	8.5	Psödo fakik

**Tablo 2.** Çalışma süresince SMK, EİDGK ve GİB değerlerindeki gözlenen ortalama değişiklikler.

Ortalama $\pm$ SD	Bazal	1 .ay	3ay	6.ay	P
SMK ( $\mu$ m)	423 $\pm$ 67.3	250 $\pm$ 28.3	252 $\pm$ 31.1	261 $\pm$ 22.2	<0.001
EİDGK	0.13 $\pm$ 0.08	0.36 $\pm$ 0.14	0.34 $\pm$ 0.15	026 $\pm$ 0.10	<0.001
GİB (mmHg)	15.7 $\pm$ 1.76	26.3 $\pm$ 2.3	19.5 $\pm$ 4.7	17.9 $\pm$ 3.72	0.68

p değeri bazal dönemde ölçülen değerler ile 6. aydaki ölçülen değerler arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. SMK: Santral maküla kalınlığı, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı

**Resim 1:** Bir Hastaya ait intravitreal ranibizumab sonrası 1. ve 3. ay görüntüleri ve intravitreal dexametazon implant sonrası 6. ay OCT görüntüleri.**Resim 2:** İkinci Hastaya ait intravitreal ranibizumab sonrası 1. ve 3. ay görüntüleri ve intravitreal dexametazon implant sonrası 6. ay OCT görüntüleri.

21 mmHg üzeri ölçüldü fakat takiplerde 2 hastaya topikal antiglokomatöz tedavi başlanarak 6. ay sonunda GİB'leri ile kontrol altına alındı. Fakik olan gözlerden bir tanesinde 6. ay sonunda katarakt gelişti fakat hastaya henüz cerrahi planlanmadı. Hiçbir hastamızda takip süresince oküler toksite, enflamasyon ya da endoftalmi oluşmadı.

## TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre intravitreal deksametazon implant uygulaması, beş doz ardışık ranibizumab enjeksiyonuna cevapsız DMÖ'ü olan hastalarda EİDGK ve SMK'da belirgin bir düzelmeye neden olmuştur. DMÖ tedavisinde yıllar boyunca birçok terapötik ajan kullanılmış

olup günümüzde altın standart tedavi gösterilememiştir.<sup>15</sup> Anti-VEGF enjeksiyonlar etkili bir tedavi olduğu bir çok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen belirgin sayıdaki hasta fonksiyonel ve anatomik olarak bu tedaviye yetersiz cevap verebilmektedir.<sup>16,17</sup> DRRCR-net çalışmasında 2. yıl sonunda %40 üzeri hastanın ranibizumab tedavisine yeterli kadar cevap vermediği ve hastalarda tedaviye dirençli maküler ödem olduğu gösterilmiştir.<sup>18</sup> Bununla beraber anti-VEGF ajanların kullanımı inme, myokardiyal enfarktüs ve kontrolsüz arteriyel hipertansiyon hikayesi olanlarda ve maküler iskemisi olan hastalarda sınırlıdır. Günümüzde anti-VEGF tedaviler santral tutulumlu DMÖ'de etkin olarak kullanılıyor olmasına rağmen düşük-doza intravitreal dexametazon implantının etkinliği ispatlandıktan sonra tedavi seçenekleri arasında yerini almıştır. Bu implanta ek olarak yakın zamanda DMÖ tedavisinde intravitreal fluocinolone acetonide implantı FDA tarafından da DMÖ'de tedavisinde tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir.<sup>19,20</sup>

Günümüzde santral tutulumlu DMÖ tedavisinde ilk tedavi seçeneği olarak intravitreal dexametazon ve anti-VEGF tedavilerin karşılaştırıldığı geniş serili randomize prospektif klinik çalışma bulunmamaktadır, fakat pseudofakik hastalarda intravitreal dexametazon implantları ilk seçenek olarak kullanılabilir. Bu implantlar ayrıca kombinasyon terapisi olarak da tercih edilebilmektedir. Steroidler inflamatuvar sitokinler, prostaglandinler ve VEGF gibi diğer mediyatörleri de hedef alarak anti-VEGF ilaçlara alternatif bir tedavi modalitesi olabilirler. İlave olarak kan damar geçirgenliğinde azalma ile kronik inflamasyonu kontrol etme etkisi ile de DMÖ kontrolünde çift yönlü olarak fayda sağlamaktadırlar.<sup>10</sup> İntravitreal triamsinolon DMÖ tedavisinde etkili bir ajan olmasına rağmen kullanımı GİB yükselmesi ve katarakt yapıcı gibi yüksek oranda görülen yan etkilerinden dolayı günümüzde tercih edilmemektedir.<sup>21</sup> Çalışmalarda DMÖ tedavisinde intravitreal deksametazon etkinliği gösterilmektedir.<sup>14,22</sup> Haller ve ark. 0.7 mg implant ile tedavi edilmiş DMÖ olan hastalarda EİDGK ve SMK'da 3 ay sonunda belirgin düzelme olduğunu göstermişler fakat 6. ayın sonunda bu düzelmelerin kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında benzer olduğunu göstermişlerdir. Hastaların %15'inde GİB'da artış olurken katarakt oluşumu açısından ise hastalar ile gözlem grubu arasında fark bulunmamıştır.<sup>14</sup> Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir klinik çalışmada deksametazon implantına ek olarak laser tedavisi yapılanlar, en başta sadece laser tedavisi yapılan hastalar ile karşılaştırılmış ve 1, 4 ve 9. aylarda EİDGK düzeylerinde deksametazon artı laser yapılanlarda sadece laser yapılanlara göre anlamlı bir iyileşme olduğu izlenmiştir.<sup>23</sup> Üç yıllık randomize, DMÖ'ü olan 1.048 hastayı kapsayan bir çalışmada deksametazon implant uygulanan hastaların EİDGK ve SMK 'da sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düzelme olduğu gösterilmiştir.<sup>24</sup> Persistan DMÖ olan hastalarda deksametazon ile yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. Lazic ve ark. aylık olarak ar-

dışık 3 intravitreal bevacizumab tedavisine yanıt alınmayan 15 hastanın 16 gözü ile yaptığı prospektif bir çalışmada hastalara intravitreal deksametazon implant uygulanarak EİDGK seviyelerinde 2. ayda artış olduğu ve SMK'da 1, 2 ve 3. ay sonunda azalma olduğunu göstermişlerdir.<sup>25</sup> Pacella ve ark. yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada ise anti-VEGF tedaviye dirençli persistan DMÖ 'ü olan 17 hastanın 20 gözünde enjeksiyondan üç gün sonra başlayan ve 3. aya kadar süren EİDGK ve SMK düzeylerinde iyileşme olduğunu göstermişlerdir.<sup>26</sup>

Çalışmamızda hastaların EİDGK seviyelerinde özellikle 1. ayda olan artış 3. ayda da korunmuş ve 6. ayda azalmakla beraber enjeksiyon öncesi değere göre anlamlı olarak yüksek olarak ölçülmüştür (p=0.001). 6 ay sonunda hastalarımızda EİDGK de ortalama 1 sıra artış olduğu izlenmiştir. SMK'da yine 1, 3 ve 6. ay sonunda başlangıç maküla kalınlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiş, sadece 6. ay değerlerinde 1. ve 3. aya kıyasla minimal artış izlenmiştir. Hiçbir hastada DMÖ'ü tanımladığımız SMK 300 mikron üzerinde ölçülmemiş, rekürrens görülmemiştir.

Deksametazon tedavisinin etkisinin geçici olduğu bilinmek ile beraber bu sürenin ne kadar olduğu tam olarak netlik kazanmamıştır. Literatür bilgilerine göre deksametazon implant tedavisinin etkinliği ilacın en yüksek konsantrasyona ulaştığı 1 ile 3 ay arasında ulaşmaktadır. Bu etkinlik 4 ile 6 ay arasında düşme eğilimi gösterir.<sup>28</sup> Çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu olarak deksametazon implantın etkisi, 1 ve 3. ayda daha fazla olacak şekilde 6 ay sonuna kadar devam etmiştir. Çalışmamızdaki hiçbir olguya 6 aylık takip sürecinde ikinci bir enjeksiyon ihtiyacı duyulmamıştır.

Olgularda intravitreal implanta bağlı olarak major bir yan etki görülmedi ve ilaç iyi tolere edildi. Fakat beş hastamızda enjeksiyon sonrası GİB değerleri 21 mmHg üzeri olarak ölçüldü ve takiplerde bu hastaların sadece iki tanesine antiglokomatöz (timolol- dorzolamid) ilaç başlanarak GİB'leri kontrol altına alındı.

Çalışmanın retrospektif olarak tasarlanması, hasta sayısının yetersiz olması, kısa takip süresi ve kontrol grubunun olmamasını çalışmamızın eksik olan yönleri olarak sayabiliriz. İlave olarak hasta dosyalarından DMÖ prognozunu olumsuz yönde etkileyebilecek hipertansiyon, hiperlipidemi, böbrek fonksiyonları gibi patolojiler hakkında bilgi edinilemedi. Maküler ödem prognozunu etkileyebilecek bu ko-varyansların bilinmemesi hastaların istatistiksel olarak standardize edilememesi çalışmamızın bir diğer eksik yönü olabilir. Fakat dosyamızda hastaların enjeksiyon yapıldığı dönemdeki HbA1c değerleri mevcuttu ve bu değerler DMÖ prognozu hakkında ipuçları verebileceğini düşünmekteyiz. Hastaların tümünde HbA1c değerleri %6,5 üzeri olması hastaların kötü glisemik kontrolü olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak anti-VEGF ajanlara dirençli DMÖ olan hastalarda tek doz uygulanan intravitreal deksametazon enjeksiyonu tüm hastalarda EİDGK ve SMK da belirgin düzelmeye sağlayarak başarılı bir teröpatik seçenek sunmaktadır. Anatomik olarak SMK da belirgin bir düzelmeye olmasına rağmen EİDGK'de beklediğimiz görme artışının olmaması hastalarda diyabet süresinin uzun olması, kötü glisemik kontrol ve tüm bunlara bağlı olarak bazı hastalarda ELM ve ISOS bandında olan düzensizlikler ve bozulmalar olarak sayabiliriz. İlave olarak yapılan bir çalışmada başlangıç görme düzeyinin final görme düzeyi ile ilişkili ve korele olduğu gösterilmiş<sup>5</sup> olup çalışmamızdaki hastaların başlangıçtaki düşük olarak ölçülen ortalama görme düzeyinin (EİDGK=0.13) düşük ortalama final görme keskinlik değeri (EİDGK=0.26) üzerinde etkisi olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Dirençli DMÖ tedavisinde deksametazon implant tedavisinin etkinliğini göstermek için randomize ve kontrol gruplarını da içeren geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Klein R, Klein BE, Moss SE ve ark. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmol* 1984 91:1464–1474
2. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223–232.
3. Rechtman E, Harris A, Garzozzi HJ, Ciulla TA. Pharmacologic therapies for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2007;1:383–391
4. Grant MB, Afzal A, Spoerri P ve ark. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Invest Drugs* 2004;13:1275–1293.
5. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv of Ophthalmol* 2009;54:1–32
6. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH ve ark. The DA VINCI study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819–1826
7. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M ve ark. 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
8. Massin P, Bandello F, Garweg JG ve ark. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12 month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399–2405
9. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD ve ark. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12 month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117(1078–1086):e1072
10. Fischer S, Renz D, Schaper W, Karliczek GF. In vitro effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol* 2001;411:231–243
11. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L ve ark. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem* 2002;80:667–677
12. Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK ve ark. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1801–1807
13. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, ve ark. Dexamethasone DDSPIISG: randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309–317
14. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS ve ark. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289–296
15. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447–1449.
16. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U ve ark; RESTORE Study Group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118: 615–625.
17. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, ve ark; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120: 2013–2022.
18. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, ve ark. Expanded 2 year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:609–614
19. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*.2012;119:2125–2132.
20. Schmit-Eilenberger VK A novel intravitreal fluocinolone acetonide implant (Iluvien®) in the treatment of patients with chronic diabetic macular edema that is insufficiently responsive to other medical treatment options: a case series. *Clin Ophthalmol* 2015;9:801-11
21. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP ve ark. Three-year followup of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245–251.
22. Boyer DS, Faber D, Gupta S ve ark; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31:915–923.
23. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS ve ark; Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120:1843– 1851.
24. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R ve ark; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904–1914.
25. Lazic R, Lukic M, Boras I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina* 2014;34: 719–724.
26. Pacella E, Vestri AR, Muscella R ve ark. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1423–1428.
27. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA ve ark. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:80–86