



Dirençli Diyabetik Maküla Ödeminde İntravitreal Deksametazon İmplant Sonuçlarımız

Outcomes of Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Recalcitrant Diabetic Macular Edema

Dorukcan Akıncıoğlu, Murat Küçükevcilioğlu, Ali Hakan Durukan, Seçkin Aykaş, Önder Ayyıldız, Fazıl Cüneyt Erdurman

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Dirençli diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon (OZURDEX®; Allergan, Inc, Irvine, CA) implant tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Dirençli diyabetik maküla ödemi nedeniyle intravitreal deksametazon implantı tedavisi uygulanan olguların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve santral maküla kalınlığı (SMK) ölçümleri ile oküler komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 38 olgunun 57 gözü dahil edildi. Yirmisi kadın, 18'i erkek olan olguların ortalama yaşı $65,22 \pm 7,42$ idi. Hastaların ortalama HbA1c değerleri $7,9 \pm 1,77$ idi. Dirençli diyabetik maküla ödemi için intravitreal deksametazon implantı öncesi olgulara ortalama $5,71 \pm 3,40$ anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonu ve $3,44 \pm 2,46$ intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu uygulanmış idi. Olgular ortalama $17,2 \pm 6,4$ yıllık diyabet hastası olup ortalama $60,2 \pm 17,6$ aydır diyabetik maküla ödemi nedeniyle tedavi ve takip altında idi. Tedavi öncesinde EİDGK ve SMK sırasıyla $0,68 \pm 0,38$ LogMAR ve $506,76 \pm 166,74$ μm idi. Kontrol muayenelerinde 1. 3. ve 4. aylarda SMK değerlerinde anlamlı düşüş olduğu tespit edilmiş olup sırasıyla $341,36 \pm 146,26$ μm ($p < 0,001$), $324,41 \pm 114,58$ μm ($p < 0,001$), $384,82 \pm 151$ μm ($p < 0,001$) olarak değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi döneme göre anlamlı kazanımın devam etmesine rağmen 4. ayda SMK'de artışın başladığını ve 5. ayda da artma eğiliminin devam ettiği değerlendirilmiştir ($462,29 \pm 152,87$ μm). On altı göze (%28) ortalama $7,4 \pm 2,3$ ayda ikinci enjeksiyonlar yapılmış ve 7. 8. ve 9. aylarda yine anlamlı bir SMK kazanımı olduğu değerlendirilmiştir. Görsel kazanım yalnızca birinci ayda anlamlı olduğu değerlendirilmiş ve EİDGK $0,54 \pm 0,41$ LogMAR ($p < 0,001$) olarak tespit edilmiştir. Fakat yapılan subgrup analizinde psödo-fakik olgularda görsel kazanımın 1. 3. ve 4. aylarda anlamlı olduğu değerlendirilmiştir. Fakik olgularda katarakt progresyonu %50 olarak değerlendirilirken, olguların %28'sinde medikal tedavi ile kontrol altına alınan göz içi basıncı artışı tespit edilmiştir.

Sonuç: Dirençli diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal deksametazon implantı ilk dört ayda anlamlı kazanımlar sağlamaktadır. Fakat steroidle bağlı yan etkiler nedeniyle anti-VEGF ajanlar yerine ilk seçenek olması önerilmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Deksametazon, dirençli, diyabet, implant

Abstract

Objectives: To investigate the efficacy and safety of intravitreal dexamethasone (OZURDEX®) implantation in patients with recalcitrant diabetic macular edema.

Materials and Methods: This is a retrospective non-randomized study of patients who underwent intravitreal dexamethasone implantation for recalcitrant diabetic macular edema. Main outcome measures included changes in best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and incidence of ocular side effects.

Results: Fifty-seven eyes of thirty-eight patients (20 females, 18 males; mean age 65 ± 7 years) were included in the study. The mean hemoglobin A1c level was $7.9 \pm 1.7\%$. Before entering the study, patients had undergone 5.71 ± 3.40 anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) and 3.44 ± 2.46 intravitreal triamcinolone acetate injections. The mean duration of diabetes and diabetic macular edema was 17.2 ± 6.4 years and 60.2 ± 17.6 months, respectively. At baseline, mean CMT was 506.76 ± 166.74 μm , and the mean BCVA

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dorukcan Akıncıoğlu, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 458 94 55 E-posta: dr.dorukcan@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-6409-9802

Geliş Tarihi/Received: 27.07.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.01.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

was 0.68 ± 0.38 LogMAR. Mean CMT significantly decreased to 341.36 ± 146.26 μm ($p < 0.001$), 324.41 ± 114.58 μm ($p < 0.001$), and 384.82 ± 151 μm ($p < 0.001$) at 1, 3, and 4 months of follow-up and increased again to 462.29 ± 152.87 μm at 5 months. Sixteen eyes (28%) received second injections after mean of 7.4 ± 2.3 months and mean CMT was again significantly decreased at 7, 8, and 9 months. Significant improvement in mean BCVA (0.54 ± 0.41 LogMAR; $p < 0.001$) occurred only at 1 month after implantation. However, subgroup analysis revealed significant BCVA improvement in the pseudophakic group at 1, 3, and 4 months. Among phakic patients, 50% showed cataract progression and 28% had elevated intraocular pressure increase which was managed medically.

Conclusion: Intravitreal dexamethasone implantation was effective for the first 4 months in eyes with recalcitrant diabetic macular edema. However, it is hard to displace anti-VEGF agents as first-line therapy due to steroid-related complications.

Keywords: Dexamethasone, recalcitrant, diabetic, implant

Giriş

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), fovea bölgesinde ödem veya retinal dokunun kalınlaşmasına bağlı olarak merkezi görmede azalmaya neden olur.¹ DMÖ'lü gözlerin %33'ünde tedavi edilmediği takdirde görme kaybı meydana gelmektedir² ve diyabet hastalarının %6,8'inde DMÖ mevcuttur.³ Sadece sıkı glisemik diyet ile düzelme görülmemesi nedeniyle bir seri klinik araştırma yapılmıştır. Diyabetik Retinopatide Erken Tedavi Çalışmasına [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, (ETDRS)] göre tedavide altın standart lazer fotokoagülasyon olduğu belirtilmektedir.⁴ Bu çalışma fokal lazer tedavisinin DMÖ'lü hastalarda görme kaybı riskini %50 oranından azalttığını gösterse de fokal lazer tedavisinin sızdıran damarları ortadan kaldırarak retina kalınlığında azalmaya yol açması sebebiyle yol açtığı görme alanı kayıpları ve subjektif görsel şikayetler önemli bir problem olarak kabul edilmektedir. Diğer bir çalışmada arka segmentte sitokin seviyelerinin yükseldiği ve bunun kan retina bariyerine zarar vererek ödeme neden olduğu bildirilmiştir.⁵ Bu nedenle, hedeflenmiş tedaviler yeni tercih olarak düşünülmektedir. Bir çok çalışma ranibizumab tedavisinin lazer tedavisinden daha uygun bir alternatif olduğuna işaret etmektedir. RESTORE çalışması ile ranibizumabın (Lucentis™, Genentech, San Francisco, CA, ABD) uzun dönem güvenlik ve etkinlik verileri elde edildi.⁶ RISE ve RIDE çalışmaları klinik olarak ciddi maküla ödemi olan olgularda iyi sonuçlar alındığını bildirdi.⁷ Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı çalışması DMÖ'de anti-vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ile kombine lazer tedavisinin uzun dönem sonuçlarını sağladı.⁸ Ayrıca, BOLT çalışması sadece lazer tedavisi ile karşılaştırıldığında bevacizumab tedavisinin (Avastin®, Genentech, San Francisco, CA, ABD) görmeyi anlamlı düzeyde arttırdığını gösterdi.⁹ Daha sonra VEGF düzeyini daha etkin azaltmak için VEGF-Trap molekülü geliştirildi. İki randomize klinik araştırmada (VIVID ve VISTA) aflibercept (EYLEA®, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, ABD) lazer tedavisi ile karşılaştırıldı ve lazer tedavisinden daha etkin ve güvenli olduğu gösterildi.¹⁰ Yine de ranibizumabın etkili olmadığı ve cevap alınamayan olgular olarak adlandırılan %23'lük bir hasta grubu mevcuttur.¹¹

DMÖ, enflamasyon tarafından tetiklenen vasküler sızıntı veya proliferasyonun sonucudur ve sadece anti-VEGF tedavisi yeterli olmayabilir. Patofizyolojide konsantrasyonu yükselen diğer pro-enflamatuvar moleküller de rol oynar; bu nedenle, VEGF'nin de içinde bulunduğu birçok enflamatuvar moleküller

baskılayan kortikosteroidler kan retina bariyerinin bütünlüğünü yeniden sağlamak için kullanılır. Karşılaştırmalı bir çalışmada özellikle fakik gözlerde, ranibizumabın anında veya gecikmeli lazer tedavisi ile birlikte yapılmasının, lazer tedavisi ile birlikte intravitreal triamsinolon asetonid (IVTA) tedavisinden, TA'nın iyi bilinen yan etkisi nedeniyle, üstün olduğu gösterilmiştir.¹² Ancak, IVTA ve anti-VEGF kombinasyon tedavisinin sadece anti-VEGF tedavisinden üstün olmadığı bildirilmiştir.¹³ Yüksek derecede potent bir kortikosteroid olan deksametazon, pilot bir çalışmada tek intravitreal enjeksiyon ile DMÖ'yü çözmekte başarısız olmuştur.¹⁴ Bu başarısızlığın intravitreal enjeksiyonların kısa yarı ömrüne bağlı olabileceği düşünülmüş ve uzun süreli ilaç salımı sağlayan implantlar geliştirilmiştir.¹⁵ İki randomize, çok merkezli, kör, sham kontrollü, faz 3 klinik çalışmanın verilerinin birleştirildiği MEAD çalışmasında, biyobozunur deksametazon implantının (OZURDEX®, Allergan, Inc., Irvine, CA, ABD) etkinliği değerlendirilmiş ve 0,7 mg implant yerleştirilen hastaların %22'sinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerinde en az 15 harf iyileşme olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Bu çalışmada amacımız, dirençli DMÖ olgularında tek veya ardışık iki intravitreal deksametazon (IV-DEX) implant tedavisinin etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2014 ve Haziran 2015 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği'ne başvuran ve IV-DEX enjeksiyonu yapılan 48 dirençli DMÖ hastasının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü ve etik kurul onayı alındı. Kırk sekiz hastanın 10'unun verileri veya izlemleri eksikti. Bu nedenle çalışmaya 38 hasta dahil edildi. Çalışma grubundaki hastaların ortalama $17,2 \pm 6,4$ yıllık diyabet hastasıydı ve hastalar ortalama $60,2 \pm 17,6$ aydır DMÖ nedeniyle takip ve tedavi altındaydı. Dirençli DMÖ hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18 yaşından büyük olma, en az bir gözde DMÖ'ye bağlı görme keskinliğinin 0,3 LogMAR veya altında olması, Spektral-domain OKT'de santral maküla kalınlığının (SMK) ≥ 300 μm olması, ve enjeksiyonlardan sonra en az 6 ay süre ile hastanın izlenmiş olmasıydı. SMK değerinin ≥ 300 μm olduğu, 3 intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ve 2 fokal grid lazer fotokoagülasyon ile birlikte 3 IVTA enjeksiyonu sonrasında 3 ay devam eden persistan maküla ödemi dirençli DMÖ olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: son 3 ay içinde intraoküler cerrahi, çalışmaya dahil edilmek istenen gözde

görmede düzelmeye engel olacak vitreoretinal bileşke patolojisi, ve görmede anlamlı azalmaya neden olabilecek herhangi bir oküler ek hastalık olarak belirlendi. Bu ilaç seçiminin yararları ve muhtemel riskleri ile ilgili hastaya detaylı bilgi verildikten sonra, tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Diabetes mellitusun tipi ve süresi, kullanılacak tedaviler ve hamogloblin A1c (HbA1c) düzeyleri ile ilgili klinik veriler kaydedildi. Tüm hastalara, standart ETDRS eşeli ile EİDGK, tonometri, ön segment ve fundus muayenelerini takiben Heidelberg SPECTRALIS OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) cihazı kullanılarak SMK ölçümünü içeren detaylı oftalmolojik muayene yapıldı.

Tüm hastaların çalışmaya dahil edilen gözlerine ameliyathane koşullarında lokal aneztesi ile IV-DEX yapıldı, ve enjeksiyondan sonra 7 gün süre ile günde 4 kez topikal moksifloxasin (VIGAMOX®) başlandı. Hastaları operasyondan sonra 7. günde enfeksiyon açısından muayene edildi. Enjeksiyondan sonra 1. 3. ve takip eden her ayda temel parametreler olan EİDGK, SMK ve göz içi basıncı (GİB) değerlendirildi. Primer başarı göstergeleri, EİDGK ve SMK'de meydana gelen değişimler olarak belirlendi.

Fovea kalınlığında meydana gelen değişimler bağımlı örneklem t-testi, ve operasyon öncesi ve sonrası LogMAR görme keskinliği değişimlerinin değerlendirilmesinde ise Wilcoxon testi kullanıldı.

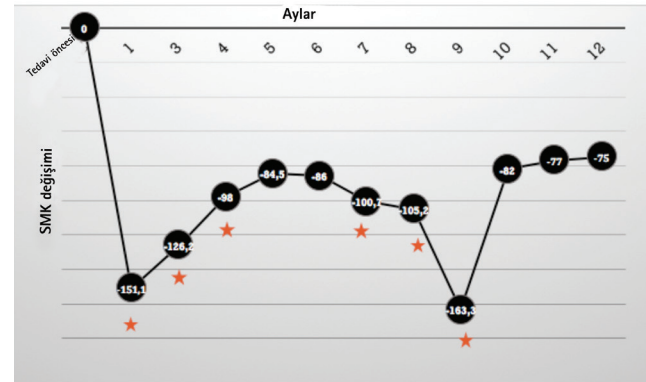
Bulgular

Çalışmaya 38 olgunun 57 gözü dahil edildi, ve temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların hepsinde tip 2 diyabet vardı ve ortalama HbA1c oranı $7,9 \pm 1,7$ idi. Daha önce yapılan intravitreal tedaviler ve lazer uygulamaları Tablo 2'de özetlenmiştir. Tedaviden önce, ortalama SMK $506,76 \pm 166,7$ μm iken, tedavinin 1. ayında $341,36 \pm 146,2$ μm 'ye düşmüştür ($p < 0,0001$, bağımlı örneklem t-testi). Takip eden 4 ay boyunca bu istatistiksel anlamlı azalma devam etmiştir. Tedavi öncesi yapılan ölçümler ile kıyaslandığında 5. ve 6. ayda SMK'de meydana gelen ortalama inceltme anlamlı değildi, ancak tedavi öncesi yapılan ölçümlerden düşüktü. Şekil 1'de SMK'de ortaya çıkan değişiklikler gösterilmektedir. İzlemler arası karşılaştırma SMK'de 3. ayda anlamlı inceltme olduğunu göstermiştir. Üçüncü ve 4. aylar arasında anlamlı bir fark olmamasına ($-83,61$ μm , $p=0,17$) rağmen, 4. ay ölçüm değerleri tedavi öncesi ile

karşılaştırıldığında yine anlamlı bulundu ($p < 0,0001$, bağımlı örneklem t-testi). On altı göze (%28) ortalama $7,4 \pm 2,3$ ayda ikinci IV-DEX enjeksiyonu yapılmış ve 7. 8. ve 9. aylarda anlamlı bir SMK kazanımı olduğu değerlendirilmiştir. Ulusal sağlık politikası uyarınca ikinci enjeksiyonlar 6 ay sonra yapılabilir ve enjeksiyonlar bu nedenle gecikmiştir. Yirmi bir (%36) göz stabil seyretti ve enjeksiyon yapılmadan izlendi. Başta artan GİB olmak üzere oküler komplikasyonlar nedeniyle 20 gözde (%36) farklı bir ajana geçildi.

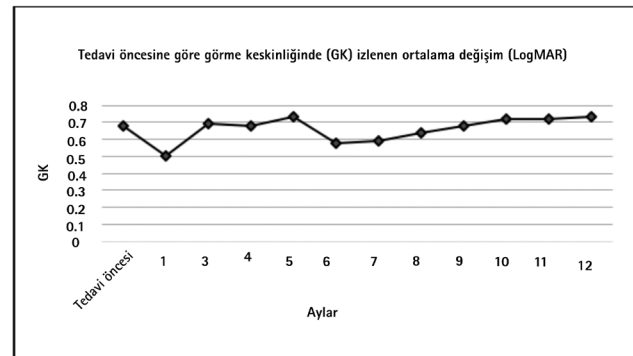
Tedavi öncesinde ortalama EİDGK $0,68 \pm 0,38$ LogMAR (aralık 0,10-1,80) idi, ve 1. ayda anlamlı düzeyde iyileşme izlendi ($0,54 \pm 0,41$ LogMAR) ($p < 0,0001$, Wilcoxon) Şekil 2'de izlemler süresince ortalama EİDGK değerleri gösterilmektedir. Diğer yandan, alt grup analizleri ile ilgi çekici sonuçlar elde edildi. Fakik ve psödo-fak hastalar ayrı ayrı analiz edildiğinde, EİDGK'de görülen farklar 4 ay boyunca yapılan ölçümlerde psödo-fak grupta anlamlıydı, ancak fakik grupta anlamlı değildi.

Fakik gözlerde katarakt progresyon oranı %50 idi ve IV-DEX enjeksiyonundan sonra katarakt cerrahisi için geçen ortalama süre $5,4 \pm 1,1$ aydı. Hastaların %28'inde herhangi bir izlemden tedavi öncesine göre GİB'de 10 mmHg veya daha fazla artış meydana geldi ve tüm hastalar medikal tedavi ile tedavi edildi.



Şekil 1. Her izlemden ölçülen santral maküla kalınlığının tedavi öncesine göre ortalama değişimi

*İstatistiksel olarak anlamlı, SMK: Santral maküla kalınlığı



Şekil 2. Tedavi öncesi ile 12 ay sonrası arasında ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değişimi

GK: Görme keskinliği

Tablo 2. Diyabetik maküla ödemi için daha önce yapılan tedaviler

İntravitreal enjeksiyonlar (ortalama $\pm$ standart deviasyon)	
Anti-VEGF	5,71 $\pm$ 3,40
Triamkinolon asetonid	3,44 $\pm$ 2,46
Lazer fotokoagülasyon	
Yapılmamış	%30,7
Panretinal	%13,2
Grid	%37,7
Panretinal + grid	%18,4
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü	

Tartışma

Bu çalışmada amacımız lazer fotokoagülasyon ve intravitreal anti-VEGF ve IVTA enjeksiyonlarına yanıt vermeyen dirençli DMÖ tedavisinde IV-DEX enjeksiyonlarının yerini araştırmaktır. İngilizce ve Türkçe literatürde dirençli DMÖ'nün uluslararası tanımı yoktur ve DMÖ hakkında bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı hekimler DMÖ'de intravitreal enjeksiyon ile iyileşme sağlanamamasını tedaviye yanıtızsızlık olarak tanımlarken, bazı hekimler maksimum lazer fotokoagülasyon ve intravitreal anti-VEGF/TA enjeksiyonlarına yanıtızsızlığı dirençli DMÖ olarak tanımlamaktadır.^{17,18,19} Çalışmamızda, enjeksiyonlardan sonra ortaya çıkan anatomik ve fonksiyonel iyileşme anlamlı düzeydeydi ve 4 ay süreyle devam etti. Sonuçlarımız, enjeksiyondan bir gün sonra EİDGK ve SMK'de iyileşmenin başladığını ve bu etkinin 4 ay sürdüğünü bildiren Zucchiatti ve ark.'nın²⁰ sonuçları ile uyumludur. Diğer yandan, elde ettiğimiz sonuçlar etki süresi açısından MEAD çalışmasında elde edilen sonuçlardan farklıydı. MEAD çalışmasında iki enjeksiyon arası minimum sürenin 6 ay olduğu bildirilmişti.

Ortalama SMK 1. ayda anlamlı düzeyde inceldi ve 4. ay izlemine kadar stabil seyretti. SMK'de gözlenen kazanım 7. 8. ve 9. aylarda da anlamlıydı çünkü ikinci IV-DEX enjeksiyonu 7,4 $\pm$ 2,3 ayda yapıldı. Ülkemizde yürürlükte olan sağlık hizmeti mevzuatı iki enjeksiyonları daha erken yapmamıza imkan tanımadığı için, ikinci enjeksiyonların etkinliği hakkında bir çıkarımda bulunmak zordur çünkü ikinci IV-DEX enjeksiyonlarının zamanlamasında tutarlılık yoktur. Ayrıca, 5. ayda çalışmaya dahil edilen gözlerin %23'ünde SMK'nin tedavi öncesine kıyasla arttığı gözlemlendi (rebound etkisi). Sözü edilen bu grup ile çalışma grubunun geri kalanı temel parametreler açısından benzerdi ve sağlık durumları stabildi. Ancak bu gözlerde enjeksiyon sonrası SMK'de görülen azalma grubun geri kalanı ile benzerdi. Bu nedenle, bu rebound etkisinin tam nedeni belirlenemedi. Çalışmamızda elde edilen SMK sonuçları daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile uyumludur ve istatistiksel açıdan anlamlı etkinin 4 ay boyunca sürdüğüne ve daha sonra azaldığına işaret etmektedir.^{21,22}

Çalışma serimizde, EİDGK'de görülen iyileşme sadece enjeksiyondan sonra 1. ayda anlamlıydı ancak alt grup analizleri anlamlı etkinin psödo-fak gözlerde 4 ay süre ile devam ettiğini gösterdi. EİDGK'de anlamlı iyileşme görülememesinin nedeni katarakt progresyonu olabilir ve en erken 3. ay izleminde gözlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarımız daha önce tedavi aldığı için doku bütünlüğü zarar görmüştü. DMÖ süresi kısaltıkça retina yapılarında tamiri mümkün olmayan hasar ortaya çıkma olasılığının azaldığı bilinmektedir.²³ Ek olarak, Guigou ve ark.²⁴ maküla ödeminde önceki tedavilerin retina yapılarına tamiri mümkün olmayan hasar açısından olumsuz bir faktör olduğunu bildirmiştir. Klinik araştırmaların aksine, çalışmamıza daha önce tedavi almamış hastalar dahil edilmemiştir, ve çalışmaya dahil edilen gözlerle IV-DEX tedavisinden önce ortalama 5,71 $\pm$ 3,40 intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu, 3,44 $\pm$ 2,46 IVTA enjeksiyonu yapılmıştır ve lazer tedavisi oranı %69,3'tür. EİDGK açısından anlamlı iyileşme elde edilememesinin nedeni bu olabilir.

Sonuç

Dirençli DMÖ olgularında IV-DEX implantlarının kullanımına ait deneyimimiz etkinliğin iyi olduğu yönündedir. Ancak, steroide bağlı yan etkiler nedeniyle anti-VEGF ajanlar yerine ilk seçenek olması önerilmemektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: GATA - 09.02.2016/83/313.

Hasta Onayı: Retrospektif dosya taraması niteliğinde bir çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Murat Küçükevcilioğlu, Ali Hakan Durukan, Seçkin Aykaş, Konsept: Ali Hakan Durukan, Fazıl Cüneyt Erdurman, Dizayn: Önder Ayyıldız, Veri Toplama veya İşleme: Dorukcan Akıncıoğlu, Analiz veya Yorumlama: Dorukcan Akıncıoğlu, Murat Küçükevcilioğlu, Literatür Arama: Dorukcan Akıncıoğlu, Yazan: Dorukcan Akıncıoğlu.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Pelzek C, Lim JI. Diabetic macular edema: review and update. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002;15:555-563.
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema : ETDRS report No 4. *Int Ophthalmic Clin.* 1987;27:265-72.
3. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35:556-564.
4. No authors listed. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report nummer 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmic.* 1985;103:1796-1806.

5. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S. 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.
6. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, Gerstner O, Bouazza AS, Shen H, Osborne A, Mitchell P; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121:1045-1053.
7. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
8. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122:375-381.
9. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, Peto T, Egan C, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:972-979.
10. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, Heier JS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Korobelnik JF. Intravitreal aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122:2044-2052.
11. Bressler SB, Qin H, Beck RW, Chalam KV, Kim JE, Melia M, Wells JA 3rd; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1153-1161.
12. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. 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.
13. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Peyman GA. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116:1142-1150.
14. Chan CK, Mohamed S, Lee VY, Lai TY, Shanmugam MP, Lam DS. Intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;40:26-30.
15. Haller JA, Dugel P, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM. Evaluation of safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina*. 2009;29:46-51.
16. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; 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.
17. Zhioua I, Semoun O, Lalloum F, Souied EH. Intravitreal dexamethasone implant in patients with ranibizumab persistent diabetic macular edema. *Retina*. 2015;35:1429-1435.
18. Totan Y, Güler E, Güragaç FB. Dexamethasone Intravitreal Implant for Chronic Diabetic Macular Edema Resistant to Intravitreal Bevacizumab Treatment. *Curr Eye Res*. 2016;41:107-113.
19. Dutra Medeiros M, Postorino M, Navarro R, Garcia-Arumi J, Mateo C, Corcostegui B. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014;231:141-146.
20. Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G, Querques L, Del Turco C, Cascavilla ML, Bandello F. Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2012;228:117-122.
21. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM; Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:309-317.
22. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM; 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;128:289-296.
23. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2741-2748.
24. Guigou S, Hajjar C, Parrat E, Merite PY, Pommier S, Matonti F, Prost-Magnin O, Meyer F. Multicenter Ozurdex® assessment for diabetic macular edema: MOZART study. *J Fr Ophtalmol*. 2014;37:480-485.