

Proliferatif Diyabetik Retinopatide Medikal Tedavi

Medical Treatment in Proliferative Diabetic Retinopathy

Murat TUNÇ¹

Derleme

Editorial Review

ÖZ

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) diyabetik olgularda görme kaybının önde gelen nedenidir. 2000'li yılların başına kadar laser tedavisi alternatifsiz olarak medikal tedavinin esasını oluşturmaktaydı. Günümüzde ise vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) antagonistlerinin göz içi enjeksiyonu PDR'nin medikal tedavisinde yeni ufuklar açmıştır. Bu çalışmada PDR medikal tedavisinde güncel yaklaşımlar ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Proliferatif diyabetik retinopati, laser fotokoagülasyon, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF).

ABSTRACT

Proliferative diabetic retinopathy (PDR) is the leading cause of severe vision loss in diabetic patients. Laser treatment was the major method of treatment without any alternative until the early 2000's. However, currently intravitreal injection of vascular endothelial growth factor antagonists provide new horizons in medical treatment of PDR. We evaluated the current medical treatment methods of PDR in this review.

Key Words: Proliferative diabetic retinopathy, laser photocoagulation, vascular endothelial growth factor (VEGF).

Ret-Vit 2010;18:Özel Sayı:66-70

PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ (PDR)

Göz komplikasyonları ile kalıcı görme bozukluğu yapan nedenlerin başında gelen diyabet (DM), dünyada olduğu gibi Türkiye'de de oldukça sık rastlanan bir sistemik hastalıktır. Halen dünyamızda 265 milyon diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. Türk Diyabet Vakfı'nın verilerine göre, Türkiye'de 6.5 milyon DM hastası vardır ki bu da toplam nüfusun yaklaşık %10'una karşılık gelmektedir.¹ Epidemiyolojik çalışmalar diyabetlilerde ileri görme bozukluğu gelişim riskinin normal popülasyona göre 25 kat daha fazla olduğunu işaret etmektedir.² Retinada diyabete bağlı değişiklikler neticesinde gelişen iskemi sonucunda optik disk, retina ve/veya iriste yeni damarlanmaların gelişimi (neovaskülarizasyon) ile karakterize

olan PDR, diyabette bağlı kalıcı görme hasarında etkin rol oynamaktadır.

Tüm diyabetli olguların yaklaşık %5'inde PDR gelişmektedir. Hastalığın ortaya çıkması ile bir ilişkilendirme yapılacak olursa: 30 yaşın altındaki olgularda 15 yıl içerisinde PDR gelişim oranı %25, 20 yıl içerisinde ise %55 olarak saptanmıştır. 30 yaşın üzerinde ortaya çıkan diyabette(Tip-II), tanıdan sonraki 20 yıl içerisinde olguların yaklaşık %20'sinde PDR gelişmektedir.²⁻³ Diyabetik vasküler değişiklikler sonucunda retina gelşen iskemi göz içi sitokin salgılarını artırmakta, salgılanan sitokinlerin etkisiyle göz içinde yeni damarlanmalar oluşmakta ve bu yeni damarlanmalara bağlı gelilen olumsuzluklar ile görmeyi azaltan değişiklikler karşımıza çıkmaktadır.

Geliş Tarihi : 31/07/2010

Kabul Tarihi : 02/08/2010

Received : July 31, 2010

Accepted : August 02, 2010

1- Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Düzce, Prof. Dr.

1- M.D. Professor, Düzce University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Düzce/TURKEY

TUNÇ M., mtunc@isbank.net.tr

Correspondence: M.D. Professor, Murat TUNÇ

Düzce University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Düzce/TURKEY

Sınıflandırma

PDR sınıflandırması tedavinin düzenlenmesinde yol göstericidir. Bu amaçla çok merkezli çalışmalara dayanan iki genel sınıflandırma vardır. ETDRS'nin sonuçlarına dayanan Diyabetik Retinopati Ciddiyeti Sonuç Ölçeği' (ETDRS Final Scale of Diabetic Retinopathy Severity)'ne göre diyabetik retinopati derecesi sayısal olarak 10-90 arası derecelendirilmiştir. Bu ölçekte PDR, hafif (61-64), orta (65-70) ve yüksek riskli (71-80) ve ilerlemiş (81-85) PDR olarak sınıflandırılmaktadır. Hafif PDR: 1/2 disk çapının altında bir veya daha fazla kadranda NVE; Orta PDR: 1/2 disk çapının üzerinde bir veya daha fazla kadranda NVE veya 1/4-1/3 disk çapından küçük NVD bulunması; Yüksek Riskli PDR: 1/3 disk çapından büyük NVD ve/veya Vitreus Hemorajisi (VH); İlerlemiş PDR: 'Fundus detayları seçilemez' şeklinde tanımlanmıştır.⁴⁻⁵

Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu (DRS) sınıflandırmasına göre PDR, 'yüksek riskli', 'lazer fotokoagülasyon (PRP) uygulama şansı olmayan yüksek riskli' ve 'ileri evre' olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada 'yüksek riskli PDR' diyebilmek için: OD'te 1/4-1/3 disk çapında yeni damarlanma (NVD) ve/veya Vitreus hemorajisi veya OD'te 1/2 disk çapından büyük yeni damarlanma (NVD) veya Vitreus hemorajisi ile beraber retinada 1/2 disk çapından büyük yeni damarlanmalar olması gerekmektedir. Yüksek riskli tanımını yapmak için aşağıdaki dört durumdan en az üçünün de müsbet olması gerekir:

- 1- Vitreus veya retina önü hemorajisi olması,
- 2- Retinada yeni damarlanmaların varlığı,
- 3- OD veya yakın komşuluğunda yeni damarlanmaların (NVD) varlığı,
- 4- Yeni damarların yaygın olması.⁶

PANRETİNAL LAZER FOTOKOAGÜLASYON

1960'li yıllardan bu yana proliferatif diyabetik retinopati gelişiminin önlenmesinde konvansiyonel tedavi yöntemi olarak panretinal lazer fotokoagülasyon (PLF) uygulanmaktadır. PLF amacıyla Xenon, Argon, Dye, Diod gibi çeşitli spektrumdaki lazerler kullanılmıştır. Lazer ışınımı ile tüm retinada oluşturulan koagülatif skarların oluşturduğu etki hem doğrudan anjiyogenetik molekül salınımı üzerine hem de hemodinamik değişikliklerle oluşmaktadır. Bu değişiklikler, periferdeki fotoreseptörlerin tahribi ile retinanın enerji ihtiyacını azaltmak, enerji ihtiyacı azalan retinada iskemik cevabı uyaran sitokinlerin salınımı azaltmak, hemodinamik etki ile retinada sıvı rezorpsiyonu hızlandırarak ödemi azaltmak, korioretinal akım yönünün santral makulaya yönelimini sağlamak ve sağlam retinada koryokapiller beslenmeyi artırmak olarak ifade edilebilir.

PLF klasik olarak retinada 1200-1600 kadar lazer yanığı oluşturmak şeklinde uygulanır. Bu işlem, tablonun ağırlığına göre 2-4 seansa yayılarak uygulanır. Lazer türüne bağlı olarak 300-600 mikron çapta lazer, spotlar arası yarım/bir spot genişliği olacak şekilde ve 0.1 saniye süre ile uygulanır. Bu uygulamada amaç retinada orta

şiddette bir laser skarı oluşturmaktır. Uygulama esnasında nazalde optik diske 500 μ 'dan daha fazla, temporalde de makula merkezine 3000 μ 'dan (iki disk çapı) daha fazla yaklaşmamalıdır.

DİYABETİK RETİNOPATİ ÇALIŞMASI

PDR'de PLF'nin etkinliğini belirlemek amacıyla 1970'lerden başlayarak yürütülen çalışmada bilateral ağır NPDR veya PDR olan olgularda bir göz PRP diğer göz tedavisiz takip için randomize edilmiş ve değerlendirme kriteri olarak da ileri derecede görme kaybı gelişimi ($\leq 5/200$) dikkate alınmıştır. 1758 hastada elde edilen sonuçlarına göre:

1. PLF uygulanmayan PDR'li olgularda 5 yıl içinde ileri görme kaybı gelişme oranı %50,
2. PLF uygulanan grupta 5 yıl içinde legal körlük oranı $< 5\%$ olarak bulunmuş;
3. PLF sonrası %60 olguda tedaviden sonraki 3 ay içerisinde regresyon izlenmiş;
4. PLF uygulanan olguların %11'inde ≥ 1 sıra görme kaybı, %5'inde belirgin görme alanı kaybı saptanmıştır.

Sonuçta, DRS, panretinal lazer tedavisinin bazı olumsuzluklara da yol açabileceğini bildirmekle beraber PDR varlığında PLF'nin etkin ve ileri görme kaybı gelişimini önleyebilen bir yöntem olduğunu vurgulanmaktadır.⁶⁻⁸

DİYABETİK RETİNOPATİDE ERKEN TEDAVİ (ETDRS) ÇALIŞMASI

Ağır NPDR ve PDR'de panretinal lazer tedavisinin olumlu etkilerini vurgulamakla beraber, ETDRS çalışmasında yüksek riskli olguları çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Çalışma sonuçları irdelendiğinde:

1. PLF pre-proliferatif evreden proliferatif evreye geçişi önlemede etkin bulunmuştur.
2. PLF tedavisi sonrası geç dönemde de görme artışı gelişebilir.
3. PLF tedavisi DMÖ'ni artırıcı etki oluşturabilir.
4. PLF uygulanan PDR'li olgularda:
 - a. DMÖ (-) ise olguların %16'sında,
 - b. DMÖ (+) ve erken fokal/grid lazer uygulanan olguların %22'sinde,
 - c. DMÖ (+) ve gecikmiş fokal/grid lazer uygulananların %30'unda,

PLF'dan 5 yıl sonra ETDRS eşelinde ≥ 15 harf kaybı bildirilmiştir.^{9,10}

DİYABETİK RETİNOPATİ VİTREKTOMİ ÇALIŞMASI (DRVS)

İleri PDR olan olgularda vitrektominin önemini araştırmak üzere planlanmış olan bu çalışmada vitreus hemorajisi olan olgular erken ve geç vitrektomi için randomize edilmiş ve sonuç görme keskinliğinin $> 5/10$ olması

başarı kriteri olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçları, Tip 1 DM'lu olgularda gelişen PDR sonucu gelişen vitreus hemorajisinde erken PPV'de geç PPV uygulananlara göre daha başarılı sonuçlar (%35'e karşın %12) elde edilmiştir. Tip 2 DM'lu olgularda ise erken ve geç vitrektomi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹¹

PLF Sonrası Olumsuzluklar

Gerek çok merkezli çalışmalar gerekse izole olgu serileri göstermiştir ki, PLF sonrası erken ve geç dönemde bir takım görsel olumsuzluklar gelişebilmektedir. PLF sonrası erken değişiklikler laser etkisiyle salınan sitokinler ve DMÖ artışı ile; geç dönem değişiklikler ise proliferasyonun durdurulamaması, tekrarlayan vitreus hemorajileri ve fibrozis ile ilişkili olarak gelişebilir. Bunun yansısı PLF uygulananlarda görme alanında daralma, renk görmeye bozulma ve kontrast duyarlılıkta azalma gibi olumsuzluklar gözlenebilir.^{8,12-14}

PDR VE VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)

PDR potojenezinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) önemli rol oynamaktadır. Tarihsel planda günümüzden yaklaşık 60 yıl önce Michaelson tarafından Faktör X olarak tanımlanan bu faktörün retinoblastom dokusunda yapılan çalışmalarda anjiyogenezi kuvvetli bir şekilde uyardığı gösterilmiştir.¹⁵ 1980'li yıllarda VEGF'nün anjiyogenezi uyarıcı ve damar geçirgenliğini artırıcı etki gösterdiği tanımlanmış; 1990'lı yıllarda diyabetik retinopatide rol oynadığı gösterilmiş; 2000'li yıllarda ise VEGF antagonistleri göz içi yeni damarlanmaları (NV) önlemek üzere kullanılmaya başlanmıştır.¹⁶

İleri PDR olgularında vitreus içi VEGF konsantrasyonu normalin 3 katına kadar çıkabilmektedir.¹⁷ VEGF, retinada iskemiye yanıt olarak RPE, perisitler ve endotel hücrelerince salgılanmaktadır. Bunun yanında deneysel çalışmalar göstermiştir ki, VEGF'in göz içine enjeksiyonu retinada mikrovasküler değişikliklere ve retinada iskemiye yol açmaktadır.¹⁸

VEGF, oluşturduğu etkileri aşağıdaki mekanizmalarla gerçekleştirmektedir:

- Kan-Retina bariyerini bozar
- ICAM-1 ekspresyonunu artırır
- Lökosit adezyonunu artırır
- İnflamatuar yanıtı uyarır

Bevacizumab

VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinde blokaj yaparak özgün olmayan anti-VEGF etki oluşturur. Deneysel çalışmalar vitreus içine 1.25 mg enjeksiyon sonrası bevacizumab'ın bir ay kadar göz içinde kalabildiğini göstermektedir.¹⁹

Bevacizumab'ın PDR tedavisinde kullanımı 2000'li yıllardan sonra başlamıştır. Günümüzde, PDR'de aşağıdaki durumlarda vitreus içi bevacizumab enjeksiyonu (IV-B) uygulanabilmektedir.

1. PLF uygulanmasına engel VH varsa,
2. PLF ile kombine ilk tedavi olarak,
3. Neovasküler glokom ve 'rubeozis iridis' varlığında,
4. PLF tedavisine rağmen ilerleyen PDR varsa,
5. İleri PDR'de PPV öncesi.

Klinik tecrübemiz ve diğer olgu serileri VH olan hastalarda IV-B enjeksiyonunun hemorajinin emilimini hızlandırarak PPV'ye gerek kalmadan PLF uygulama imkanı sağladığını göstermektedir. Ayrıca IV-B kan-retina bariyerini de düzenleyerek DMÖ rezolüsyonuna da olumlu etki yapmaktadır. Her ne kadar deneysel bazı çalışmalar bevacizumab etkinliğini bir ay kadar olduğu yönündeyse de, izlemimizde olan hastalar, IV-B enjeksiyonu sonrası bevacizumab'ın göz içi etkinliğini 2 ay muhafaza edebildiği yönündedir.¹⁸

VH beraberinde ileri PDR bulguları olan olgularda IV-B VH rezolüsyonunu hızlandırır, proliferatif damarlar da gerileme yapar ve PLF uygulanabilmesi için bir pencere bırakır.²⁰⁻²²

Lazer fotokoagülasyon uygulanan kimi olgularda PLF tamamlandıktan sonra da proliferasyon devam edebilir. Bu durumlarda IV-B enjeksiyonu yeni damarlanmalarda gerilemeyi sağlayabilir.²³⁻²⁴

IV-B'in yarar sağladığı bir diğer PDR grubu neovasküler glokomlu olgulardır. Rubeozis iridis ve neovasküler glokom geliştiğinde IV-B göz içi basıncın normalizasyonunda ve iris damarlanmalarının gerilemesinde etkin bulunmuştur.²⁵

Cerrahi endikasyonla PPV uygulanacak PDR'li olgularda vitrektomi sonrası hemoraji başarıyı etkileyen önemli bir risk faktörüdür. PPV uygulanan PDR olgularında göz içi silikon yağı uygulanmasında, göz içi taponad oluşturmasının yansısı vitrektomi sonrası proliferasyon ve hemorajinin önlenmesi düşüncesi de önemli bir yer teşkil etmektedir. Klinik tecrübemiz ve mevcut diğer çalışmalar, vitrektomi öncesi göz içi bevacizumab uygulamasının cerrahi kolaylaştırdığını, rehemoraji riskini azalttığını ve re-operasyon oranını düşürdüğünü göstermektedir.²⁶

PDR ve Ağır NPDR olgularında katarakt cerrahisi proliferatif faktörlerin salınımını artırarak proliferasyonun ilerlemesine neden olabilir. Bunu önlemek için katarakt cerrahisi öncesi IV-B enjeksiyonu, postoperatif dönemde proliferasyon gelişimini önleyebilir/azaltabilir.²⁷

Kombine Tedaviler

Lazer fotokoagülasyon ile kombine IV-B uygulanan PDR'li olgularda erken dönemde görsel prognoz, sadece PLF uygulananlara göre belirgin olarak daha iyi bulunmuştur.^{22,28-29}

Kombine uygulama Tip-I diyabette gelişen PDR'de retinopatinin florid (hızlı) progresyonunu yavaşlatabilir.²⁰

PDR ile birlikte DMÖ bulunan olgularda da fokal lazer ile kombine PLF ve IV-B uygulaması DMÖ'nde er-

ken rezolüsyon ve erken görsel rehabilitasyon sağlayabilmektedir.²⁹⁻³⁰

Bevecizumab ile Yürütülen Güncel Klinik Çalışmalar

IBeHi (I) ntravitreal (Be)vacizumab for (Hi) gh risk PDR:

Bu çok merkezli klinik çalışma, ABD'de diyabetik retinopati için bevacizumab uygulamasının FDA onayı almamasından ötürü Güney Amerika'da yürütülmektedir. Çalışmada PDR'li olgular PLF veya PLF ile kombine IV-B (PLF sonrası 14. gün) uygulaması için randomize edilmektedir.

Alınan ilk sonuçlar, kombine tedavi ile retinada ödem ve sızıntı ile proliferatif retinopatinin erken ve daha belirgin gerileyebildiğini göstermektedir.³¹ Bu çalışma halen devam ettiği için geç sonuçlar ileride alınacaktır.

IV-B Enjeksiyonu ile Oluşabilecek Komplikasyonlar

IV-B enjeksiyonu ile ilaca bağlı ve işleme bağlı olumsuzluklar gözlenebilir.

İlaca (bevacizumab) bağlı komplikasyonlar³²:

- Traksiyonlarda artma (fibrovasküler kontraksiyon)
- Traksiyonel retina dekolmanı
- RPE rüptürü
- Sistemik geçiş riski (Hipertansiyon, proteinüri, yara iyileşmesinde gecikme) (%1-1.5)

İşleme bağlı komplikasyonlar

- Endoftalmi,
- Vitreus hemorajisi,
- Retinal yırtık ve dekolman
- Üveit
- Katarakt
- GİB artışı,
- Korneal abrazyon,
- Kemozis,
- Siliyer spazm

Pegaptanib

VEGF-165 üzerine etkili selektif bir VEGF antagonistidir. Yapı olarak polietilen glikol (PEG) ile bağlı RNA aptameridir. Yüksek riskli PDR olgularında yürütülen bir çalışmada olgular tekbaşına Pegaptanip veya tek başına PLF için randomize edilmiştir. Tek başına Pegaptanip uygulanan olgularda 6 hafta aralıklı olarak toplam 6 kez intravitreal Pegaptanib (IV-P) 0.3 mg dozunda uygulanmıştır. Çalışmanın erken dönem sonuçları ETDRS eşeli ile IV-P uygulanan olgularda +5 harf artışı; tek başına PLF uygulanan grupta ise -3 harf azalması saptanmıştır. Geç dönem görsel sonuçlar değerlendirildiğinde ise, IV-P ile ortalama +78 harf artışı, PLF ile +75 harf artışı saptanmıştır. Erken dönemde IV-P ile belirgin düzeyde daha

iyi yanıt alınmakla beraber geç dönem sonuçları her iki grupta da benzerdir.³³

Erken evrede (6. Hafta) Olguların %60'ında proliferasyonlarda gerileme, geç dönemde ise (6. Ay) regresyon saptanmış ve tekrarlayan enjeksiyonların gereği vurgulanmıştır.³⁴

Ranibizumab

Ranibizumab, VEGF-A'nın tüm izoformları üzerine etkilidir. IV-B ile PDR tedavisinde alınan olumlu sonuçlar ve ABD'de bevacizumab'ın göz içi onay almamasından dolayı intravitreal ranibizumab (IV-R) üzerine çalışmalar ABD kökenli olarak yürütülmektedir.

Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağı (DRCR.net), bu bağlamda randomize prospektif bir çalışma planlamıştır.³⁵

DCRC.net Çalışma Protokolü

- 0. gün: Randomizasyon; ilk IV-R enjeksiyonu
- 3.-10. gün: Fokal lazer (DMÖ olan olgularda)
- 3.-14. gün: PLF
- 30. gün: İkinci IV-R enjeksiyonu
- 45. gün: PLF'nun tamamlanması
- 90. gün: İlk sonuçların alınması.

Bu çalışma halen devam etmektedir ve henüz sonuçlar yayınlanmamıştır.³⁵

Triamsinolon

Intravitreal triamsinolon enjeksiyonu (IVTA), diyabetik makula ödemi ve koroid neovaskülerizasyonlarında uygulanagelen bir tedavi yöntemidir.³⁰ PDR'de de IVTA ile yürütülen güncel klinik çalışmalar mevcuttur.

Amerikan Ulusal Göz Enstitüsü (NEI) Kombine Tedavi Çalışması

PLF'na kombine olarak intravitreal triamsinolon (IVTA) veya IV-R enjeksiyonu şeklinde yürütülen randomize, prospektif bir çalışmadır.³⁶

PLF uygulanan olgular aşağıdaki çalışma gruplarına randomize edilmiştir:

- 0.-4. haftalarda 0.5 mg ranibizumab
- 0.-4. haftalarda 4 mg Triamsinolon

Bu çalışma sonuçları da henüz yayınlanmamıştır.

IVTA ile yürütülen bir diğer çalışma Bandello ve ark tarafından yürütülmüştür. Bu çalışmada bir göze sadece PLF, diğer göze PLF + IVTA uygulanmıştır. IVTA uygulananlarda flöresein sızıntısı ve merkezi fovea kalınlığında belirgin azalma saptanırken görme keskinliğinde belirgin bir artma saptanmamıştır.

IVTA tüm sitokinler üzerine baskılayıcı etki oluşturmakta ve DMÖ varsa özellikle etkili gözükmektedir. Buna karşın fakik hastalarda ve glokom varsa tercih edilmez. Kliniğimizde vitreoretinal traksiyon nedeniyle IV-B uygulanamayan ve inflamasyonun hakim olduğu olgularda IVTA ile kombine uygulamaları tercih ediyoruz.

Hyaluronidaz

Hyaluron polisakkarid yapıda bir madde olup, hücrelerarası mesafede yerleşiktir. Yapılan çalışmalar 55 IU intravitreal hyalurodinaz (IV-H) ile vitreus hemorajisi resorbsiyonunun hızlandığını ve eğer PPV uygulanacaksa cerrahi vitrektomi prosedürünü kolaylaştırıcı olacağını göstermektedir.³⁷

SONUÇ

Anti-VEGF tedavi PRP'nin olumsuzluklarını minimize ederek tedavinin etkinliğini artırabilmektedir. Bu yönüyle PDR'de klasik lazer fotokoagülasyon anlayışında bir paradigma kırılması yaşanmaktadır. NEI ve Uluslararası Kurullar eliyle yürütülen randomize prospektif çalışmalar, anti-VEGF tedavinin PDR'deki rolünü yakın gelecekte daha net bir şekilde ortaya koyacaktır. Bunun yanında gelecekte anti-VEGF ajanların göz içine sürekli yavaş salınmasını sağlayan farmakolojik göz içi implantlar anti-VEGF tedavi etkinliğini artırabilecektir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Türkiye'de diyabet profili 2009 çalıştay raporu. <http://www.diyabet2020.org/calistay2009.pdf>
2. Mohamed Q, Gillies MG, Wong TY.: Management of diabetic retinopathy, a systematic review. *JAMA*. 2007;298:902-916.
3. Bhavsar AR.: Diabetic Retinopathy. The latest in current management. *Retina*. 2006;26:71-79.
4. Wilkinson CP, Ferris III FL, Klein RE, ve ark.: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677-1682.
5. <http://one.aao.org/asset.axd?id=321d1c98-7ded-45a6-b663-8edbd2ef55dd>
6. Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy, DRS report no 3. *Arch Ophthalmol*. 1979;97:654-655.
7. Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report no 8. *Ophthalmology*. 1981;88:583-600.
8. Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: relationship of adverse treatment effects to retinopathy severity. *Dev Ophthalmol*. 1981;2:248-261.
9. Davis MD, Fisher MR, Gagnon RE, ve ark.: Retinopathy and Severe Visual Loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:233-252.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98:766-785.
11. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial-Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. *Ophthalmology*. 1988;95:1307-1320.
12. Fong DS, Girach A, Boney A.: Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina*. 2007;27:816-824.
13. Yi Q, Bamroongsuk P, McCarty DJ, et al.: Clinical outcomes following laser photocoagulation treatment for diabetic retinopathy at a large Australian ophthalmic hospital. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003;31:305-309.
14. Ulbig MR, Arden GB, Hamilton AM.: Color contrast sensitivity and pattern electroretinographic findings after diode and argon laser photocoagulation in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1994;117:583-588.
15. Michelson IC.: The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal disorders. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1948;68:137-180.
16. Folkman J.: Endogenous angiogenesis inhibitors. *APMIS*. 2004;112:496-507.
17. Malik RA, Li C, Aziz W, ve ark.: Elevated plasma CD105 and vitreous VEGF levels in diabetic retinopathy. *J Cell Mol Med*. 2005;9:692-697.
18. Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, et al.: Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:373-385.
19. Miyake T, Sawada O, Kakinoki M, ve ark.: Pharmacokinetics of bevacizumab and its effect on vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of bevacizumab in macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:1606-1608.
20. Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:683-687.
21. Spaide RF, Fisher YL.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26:275-278.
22. Quiroz-Mercado H, Ustariz-González O, Martinez-Castellanos MA, et al.: Our experience after 1765 intravitreal injections of bevacizumab: the importance of being part of a developing story. *Semin Ophthalmol*. 2007;22:109-125.
23. Schmidinger G, Maar N, Bolz M, et al.: Repeated intravitreal bevacizumab (Avastin(R)) treatment of persistent new vessels in proliferative diabetic retinopathy after complete panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol*. 2009;11.
24. Jorge R, Costa RA, Calucci D, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*. 2006;26:1006-1013.
25. Ehlers JP, Spirn MJ, Lam A, et al.: Combination intravitreal bevacizumab/panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma. *Retina*. 2008;28:696-702.
26. Ahmadi H, Shoeibi N, Entezari M, et al.: Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2009;116:1943-1948.
27. Cheema RA, Al-Mubarak MM, Amin YM, et al.: Role of combined cataract surgery and intravitreal bevacizumab injection in preventing progression of diabetic retinopathy: prospective randomized study. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:18-25.
28. Mason JO 3rd, Yunker JJ, Vail R, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2008;28:1319-1324.
29. Cho WB, Oh SB, Moon JW, et al.: Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2009;29:516-522.
30. Tunç M, Önder Hİ, Kaya M.: Posterior sub-Tenon's capsule triamcinolone injection combined with focal laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112:1086-1091.
31. Tonello M, Costa RA, Almeida FP, et al.: Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol*. 2008;86:385-389.
32. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy. Program and abstracts of "Cannes Retina Festival"; the joint meeting of the American Society of Retina Specialists and European Vitreoretinal Society. 2006;13:213.
33. Gonzalez VH, Giuliani GP, Banda RM, et al.: Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1474-1478.
34. Mendrinos E, Donati G, Pournaras CJ.: Rapid and persistent regression of severe new vessels on the disc in proliferative diabetic retinopathy after a single intravitreal injection of pegaptanib. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:683-684.
35. <http://drcrnet.jaeb.org/Studies.aspx?ReclD=147>
36. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00445003>
37. Bhavsar AR, Grillone LR, McNamara TR, et al.: Vitrase for Vitreous Hemorrhage Study Groups. Predicting response of vitreous hemorrhage after intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrax) in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:4219-4225.