

Diyabette Son Çalışmalar

Recent Reports in Diabetes

Sema ORUÇ DÜNDAR¹

Harun ÇAKMAK¹

1- Prof. Dr., Adnan Menderes
Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz
Hastahkları Anabilik Dah

2- Doç. Dr., Adnan Menderes
Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz
Hastahkları Anabilik Dah

Geliş Tarihi - Received: 21.02.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 25.02.2017

Ret-Vit Özel Sayı 2017;25: 75-80

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

E-mail: orucs@yahoo.com

Phone: 0542 277 1443

ÖZ

Diyabetik makula ödemi ve proliferatif diyabetik retinopati tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu derlemede günümüzde kullanılmakta olan anti VEGF ajanlar, steroidler ve laser ile ilgili güncel klinik araştırmalar özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: diyabetik makula ödemi, diyabetik retinopati, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, laser

ABSTRACT

There are many reports on the treatment patterns for diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. In this review; latest clinical research for the anti-VEGF agents, steroids and laser used in clinical practice are summarized.

Key words: diabetic macular edema, diabetic retinopathy, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, laser

GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR), günümüzde gelişmiş toplumlarda körlüğün en önemli nedenidir. Görme bozukluğunun en önemli nedeni diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve proliferatif retinopatiye bağlı komplikasyonlardır. Bu derlemede günümüzde kullanılmakta olan anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ajanlar, steroidler ve laser ile ilgili güncel klinik araştırmalar gözden geçirilecektir.

Diyabetik retinopati tedavisindeki son çalışmalarını iki grupta toplayabiliriz.;

1. Güncel moleküller

A. Anti- VEGF'ler

- ◆ Aflibercept
- ◆ Bevacuzimab
- ◆ Ranibizumab

B. Steroidler

- ◆ Deksametazon implant
- ◆ Flusinolon asetonid

2. Laser tedavisi

1. Güncel moleküller

A. Anti-VEGF'ler

DMÖ tedavisinde kullanılan güncel anti-VEGF ajanlar; aflibercept, ranibizumab ve bevacizumabtır. Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma Ağının (DRCR.net) düzenlediği; santrali tutan DMÖ olan hastalarda bevacizumab, ranibizumab ve afliberceptin etkinliklerinin karşılaştırıldığı Protokol T çalışmasına 660 hasta dahil edilmiştir. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri 20/320 ile 20/32 arasındadır. Hastalar 1:1:1 oranında randomize edilerek bir gruba aflibercept (2.0mg), diğer gruba bevacizumab (1.25mg) ve diğer gruba ise ranibizumab (0.3mg) intravitreal enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastalar ilk yıl 4 haftada bir muayene edilirken, ikinci yıl hastanın durumuna göre 4 ila 16 haftada bir muayene edilmiştir.¹

Protokol T çalışmasının birinci yıl sonuçlarında; görme kazanımı aflibercept grubunda +13.3 harf, ranibizumab grubunda +11.2 harf ve bevacizumab grubunda ise +9.7 harf olarak bulunmuştur. Birinci yıl sonunda; aflibercept ile bevacizumab ($p<0.001$) ve aflibercept ile ranibizumab ($p=0.03$) arasında ortalama harf kazanımı açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Başlangıç görme keskinliği 20/32-20/40 arasında olan hastalarda ortalama harf kazanımı aflibercept grubunda +8 harf, ranibizumab grubunda +8.3 harf ve bevacizumab grubunda ise +7.5 harf olarak saptanmıştır. Görme keskinliği 20/50 veya daha aşağısı olanlar değerlendirildiğinde; ortalama harf kazanımı aflibercept grubunda +18.9 harf, ranibizumab grubunda +14.2 harf ve bevacizumab grubunda +11.8 harf olarak bulunmuştur. Aflibercept ile bevacizumab ($p<0.001$) ve aflibercept ile ranibizumab ($p=0.003$) arasında ortalama harf kazanımı açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Birinci yıl sonuçlarına göre aflibercept, ranibizumab ve bevacizumab santrali tutan ve görme bozukluğuna yol açan DMÖ tedavisinde etkindir. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda her üç ajanla da görme keskinliğinde kazanımı açısından fark yoktur. Başlangıç görme keskinliği daha kötü olanlarda aflibercept görmenin iyileştirilmesinde diğer iki ajandan daha etkilidir.¹

Protokol T çalışmasının yeni yayınlanan ikinci yıl sonuçlarında ise; görme kazanımı aflibercept grubunda +12.8 harf, ranibizumab grubunda +12.3 harf ve bevacizumab grubunda ise +10 harf olarak bulunmuştur. İkinci yıl sonunda; aflibercept ile bevacizumab ($p=0.02$) ve aflibercept ile ranibizumab ($p=0.03$) arasında ortalama harf kazanımı açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken aflibercept ile ranibizumab ($p=0.47$) ve ranibizumab ile bevacizumab ($p=0.11$) arasında fark saptanmamıştır. Başlangıç görme keskinliği 20/50 veya daha aşağısı olanlar değerlendirildiğinde; ortalama harf kazanımı aflibercept grubunda +18.1 harf, ranibizumab grubunda +16.1 harf ve bevacizumab grubunda +13.3 harf olarak bulunmuştur. Aflibercept ile bevacizumab ($p=0.002$) arasında ortalama harf kazanımı açısından aflibercept lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken aflibercept ile ranibizumab ($p=0.18$) ve ranibizumab ile bevacizumab ($p=0.18$) arasında fark saptanmamıştır. İkinci yıl sonuçlarına göre aflibercept, ranibizumab ve bevacizumabla azalan enjeksiyon sayısı ve görme kazanımı izlenmiştir. Başlangıç görme keskinliği iyi olanlarda görme kazanımları benzerdir. Başlangıç görme keskinliği kötü olanlarda aflibercept görmenin iyileştirilmesinde bevacizumabdan daha etkilidir ancak ranibizumabla benzerdir.²

Protokol T çalışmasının çoklu karşılaştırma analizleri yapılmıştır. Başlangıç görme keskinliği 20/50 ve altı olanlarda birinci yıl sonunda en fazla düzelmenin aflibercept grubunda olduğu belirtilmiştir. Fokal/grid laser tedavisi; sadece bevacizumab grubunda birinci ve ikinci yıl arasında gözlenen ortalama retinal kalınlık azalmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Ancak çoklu karşılaştırma analizleri ön yargı potansiyeli nedeniyle dikkatli değerlendirilmelidir.³

VIVID ve VISTA çalışmaları birbirine benzer şekilde düzenlenmiş randomize, çift kör, aktif kontrollü faz 3 çalışmalarıdır. VISTA çalışması ABD'de 54 farklı klinikte yürütülürken, VIVID çalışması ise Avrupa, Japonya ve Avusturalya'da 73 farklı klinikte yürütülmüştür. VIVID ve VISTA çalışmalarında; DMÖ'de intravitreal aflibercept enjeksiyonu ile laser fotokoagülasyonun 148 hafta sonunda etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya santrali içeren DMÖ olan, en iyi görme keskinliği 24-73 harf olan ve en iyi görme keskinliği

20/40-20/320 arasında hastalar dahil edilmiştir. Hastaların sadece bir gözü çalışmaya alınmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmış birinci gruba 4 haftada bir 2mg aflibercept, ikinci gruba 8 haftada bir 2mg aflibercept uygulanmış ve üçüncü grup ise laser kontrol grubu olarak alınmıştır. Yirmi dördüncü hafta sonunda gerekli görülürse enjeksiyon grubuna kurtarma laser tedavisi veya laser grubuna intravitreal aflibercept enjeksiyonu uygulanmıştır. 148 haftanın sonunda VISTA çalışmasında ortalama harf kazanımı birinci grupta +10.4 harf, ikinci grupta +10.5 harf ve üçüncü grupta +1.4 harf olarak bulunurken, VIVID çalışmasında sırasıyla birinci grupta +10.3 harf, ikinci grupta +11.7 harf ve üçüncü grupta +1.6 harf olarak bulunmuştur. 148 haftanın sonunda VISTA çalışmasında on beş harf ve üzeri görme kazanımı birinci grupta %42.9, ikinci grupta %35.8 ve üçüncü grupta %13.6 olarak bulunurken, VIVID çalışmasında on beş harf ve üzeri görme kazanımı birinci grupta %41.2, ikinci grupta %42.2 ve üçüncü grupta %18.9 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak VIVID ve VISTA çalışmalarında DMÖ olan hastalarda 4 ve 8 haftada bir intravitreal aflibercept uygulanması ile kontrol laser uygulanan gruba göre 52. Ve 100. haftalarda görülen anatomik ve fonksiyonel başarının 148. haftada da devam ettiği gösterilmiştir.⁴

VISTA çalışmasının 12 ay uzatma çalışması ENDURANCE çalışması olarak yapılmıştır. Çalışmaya VISTA çalışmasını tamamlamış 60 DMÖ olan hasta alınmıştır. Hastalara gerekli görüldüğü durumlarda pro re nata (PRN) intravitreal 2mg aflibercept enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastalar başlangıçta 4 haftada bir kontrole çağrılmış ardışık 3 kontrolde enjeksiyon gereksinimi yoksa kontroller 8 haftaya çıkarılmıştır. Aynı şekilde 8 haftalık kontrollerde de ardışık 3 kontrolde enjeksiyon gereksinimi yoksa kontroller 12 haftaya kadar uzatılmıştır. Eğer enjeksiyon gereksinimi duyulmuş ise kontrol sıklığı 4 haftaya indirilmiştir. Başlangıçtan 12 hafta sonra, eğer hastaya 24 haftadan önce 2 veya daha fazla enjeksiyon gereksinimi duyulmuşsa laser tedavisi uygulanmıştır. Laser tedavisinden 90 gün sonrasına kadar 2 veya daha fazla enjeksiyon gereksinimi duyulmuşsa 90 günün sonunda tekrar laser tedavisi uygulanmıştır. 18 hastaya (%30) çalışma süresince ek enjeksiyon gereksinimi duyulmamıştır. 21 hastaya (%35) 6 enjeksiyondan daha az gereksinim duyulurken, 6 hastaya (%10) 12-

14 arası ek enjeksiyon gereksinimi duyulmuştur. 37 hastaya (%62) ortalama 19.5 hafta sonra laser tedavisi uygulanmıştır. Sonuç olarak VISTA çalışmasında gösterilmiş olan DMÖ olan olgularda 3 yıl boyunca devam eden görme kazanımının 12 ay daha uzatılmış ENDURANCE çalışmasında da devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tedavi sıklığının giderek azaldığı hatta %30 hastada ek enjeksiyon gereksiniminin olmadığı bildirilmiştir. Makular laser uygulamasının enjeksiyon sıklığını azaltmada anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.⁵

Diabetik makular ödem tedavisinde uzun dönem ranibizumabın etkinliğinin değerlendirildiği PROTOKOL I çalışmasının 5 yıllık sonuçları açıklanmıştır (8). Başlangıçta 691 hastanın 954 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar randomize olarak ranibizumab+erken laser uygulanan, ranibizumab+geç laser uygulanan, sham+erken laser uygulanan ve triamsinolon+erken laser uygulanan olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %94'ü birinci yıl vizitini tamamlarken, %77'si beşinci yıl vizitlerini de tamamlamıştır. Beşinci yıl sonunda ortalama harf kazanımı ranibizumab+ geç laser uygulanan grupta +10 harf, ranibizumab+erken laser uygulanan grupta +8 harf, triamsinolon+ erken laser ve çok geç ranibizumab uygulanan grupta +7 harf, laser ve çok geç ranibizumab uygulanan grupta ise +5 harf olarak bulunmuştur. Sonuçta santrali tutan DMÖ olan hastalarda erken veya geç laser tedavisi ile birlikte ranibizumab tedavisinin sadece laser tedavisi veya laser+ triamsinolon tedavisi veya bu gruplarda başlanan çok geç ranibizumab tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁶

İngiltere'de yapılan ve santrali tutan DMÖ nedeniyle intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hastaların retrospektif olarak gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği çalışmaya 164 hastanın 200 gözü dahil edilmiştir (9). Üç ay yükleme ve sonra PRN tedavi uygulanmıştır. Hastaların başlangıç görme keskinliği 54.4 (\pm 15.26) harf, santral makular kalınlık 490.16 (\pm 116.54) μ m ve makular volüm 10.46 (\pm 2.28) mm³ iken; 12. ayın sonunda harf kazanımı +6.6 harf (\pm 13.35), santral makula kalınlığında azalma -133.9 μ m (\pm 160.12) ve makular volümde azalma 1.5 mm³ (\pm 1.96) olarak bulunmuştur. Hastalara 12 ay boyunca ortalama 7.2 enjeksiyon uygu-

lanmıştır. Ranibizumabın gerçek yaşam verileri klinik çalışmalarıyla uyumlu bulunmuştur.⁷

DMÖ'de ilk 3 ranibizumab enjeksiyonuna rağmen tedaviye geç yanıt verenlerin değerlendirildiği RISE ve RIDE çalışmasının alt analizinde; hastalar 3 gruba ayrılmıştır (10). Birinci grup ilk 3 enjeksiyon sonunda SRK'da %10'dan daha az azalma olanlar (geç yanıt verenler), ikinci grup ilk 3 enjeksiyon sonrasında SRK'da %10'dan daha fazla azalma olanlar, (erken yanıt verenler) ve üçüncü grup ise sham enjeksiyonu uygulanan gruptan oluşmakta idi. RISE ve RIDE çalışmasında sırasıyla 0.3 mg ranibizumab uygulanan hastaların %9'unun ve 0.5 mg ranibizumab uygulanan hastaların %10'unun tedaviye geç yanıt verdiği görülmüştür. 24 ay boyunca tedaviye devam edilmiştir ve geç yanıt veren gruptaki hastalarda erken yanıt verenlere benzer şekilde görme keskinliği kazanımı ve diyabetik retinopatide düzelmeye saptanmıştır.⁸

B. Steroidler

DMÖ'lü olgularda deksametazon 700 µg intravitreal implantın, ranibizumab 0.5mg intravitreal enjeksiyonu ile karşılaştırıldığı MAGGIORE çalışmasında; bir gruba başlangıçta, beşinci ve onuncu aylarda deksametazon 700µg implant uygulanırken diğer gruba da başlangıçta 0.5mg ranibizumab enjeksiyonu uygulanmış sonrasında tedavi gerekli görüldüğü durumlarda uygulanmıştır. On ikinci ayın sonunda ortalama harf kazanımı deksametazon implant uygulanan grupta +4.3 harf iken, ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta +7.6 harf kazanımı elde edilmiştir. Santral makula kalınlığında değişim ise deksametazon implant uygulanan grupta -173.9 µm azalma olurken, ranibizumab grubunda -163.5 µm azalma meydana gelmiştir. Sonuç olarak DMÖ'lü hastalarda deksametazon intravitreal implant ranibizumabtan daha aşağıdır (non-inferior) bulunmuştur.⁹

Intravitreal deksametazon implant sonrası oküler hipertansiyon insidans ve risk faktörlerinin değerlendirildiği SAFODEX çalışmasında; 361 hastanın 421 gözü retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Göz içi basınç (GİB) 25 mmHg'nın üzerine çıktıysa veya implantasyon öncesi GİB değerine göre implantasyon sonrası en az 10 mmHg artış meydana geldiyse oküler

hipertansiyon olarak değerlendirilmiştir. Tedavi endikasyonları; retinal ven oklüzyonu (%34), diyabetik makular ödem (%30), cerrahi sonrası makular ödem (%17), üveit (%14) ve diğer etiyojiler (%5) içindir. Ortalama 16.8 ay takip süresince hastalara 1000 intravitreal dexametazon implant uygulanmıştır. Oküler hipertansiyon %28.5 gözde meydana gelmiştir. GİB düşürücü ilaç %31 gözde gerekmiştir. Sadece üç gözde filtrasyon cerrahisi uygulamak zorunda kalınmıştır. Üç ve dördüncü aylarda erken tekrarlanan tedaviler GİB artışında risk faktörü olarak bulunmamıştır. Genç yaş, erkek cinsiyet, Tip 1 diyabet, daha öncesinde ikili veya üçlü antiglokomatöz tedavi alıyor olmak, üveit veya retinal ven oklüzyonu hikayesi intravitreal deksametazon implant sonrasında oküler hipertansiyon için anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır.¹⁰

DMÖ tedavisinde kullanılan bir diğer ajan flusinolone asetone'dir. DMÖ'sü bulunan hastalarda flusinolone asetone kullanımı için hasta seçim kriterleri ve erken gerçek yaşam verileri değerlendirilmiştir. Yirmi iki DMÖ'lü hastanın 22 psödo-fakik gözü çalışmaya alınmış ve 3 ay izlenmiştir. Hastaların çoğuna daha öncesinde anti-VEGF tedavisi uygulanmıştır. Başlangıç görme keskinlikleri 50.7 harf ve SRK 631µ olarak ölçülmüştür. On beş hastada görme keskinliği ve SRK'da iyileşme gözlenmiş, 3 hastada görme kazanımı elde edilirken SRK'da azalma meydana gelmemiş, 3 hastada SRK azalırken görme kazanımı olmamış ve 1 hastada da görme keskinliği ve SRK da farklılık bulunmamıştır. Üç aylık takip süresince hiçbir vaka önemli GİB artışı tespit edilmemiştir.¹¹

2. Laser tedavisi

Eşik altı mikropulse diod laser ile konvansiyonel laser tedavisinin DMÖ'de karşılaştırıldığı 6 randomize kontrollü çalışmanın meta analizi yapılmıştır. Toplam 398 gözün 203'üne mikropulse diod laser tedavisi uygulanırken, 195 göze konvansiyonel laser tedavisi uygulanmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği mikropulse diod laser tedavisi uygulanan hastalarda daha iyi iken, SRK açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹²

Diabetik makular ödemli hastalarda geniş açılı görüntüleme ve anjiyografi sonuçlarına göre intravitreal ranibizumab ve

hadeflenmiş retinal fotokoagülasyonunun uygulandığı DAVE çalışmasında hastalar iki gruba ayrılmıştır.¹³ Birinci gruptaki 20 hastaya sadece intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanırken, ikinci gruptaki 20 hastaya geniş açılı anjiyografi sonucuna göre 50 optik disk alanından daha fazla kapiller nonperfüzyon alanı mevcutsa hedef retina fotokoagülasyonu uygulanmıştır. Sonuç olarak iki grup arasında görsel ve anatomik olarak fark bulunamamış ve tedavi yükünde azalmaya neden olmadığı bildirilmiştir.¹³

Proliferatif diyabetik retinopati için panretinal fotokoagülasyon (PRP) ile ranibizumabın karşılaştırıldığı Protokol S çalışmasında; 305 hastanın 394 gözü çalışmaya alınmıştır. Hastalar iki yıl boyunca takip edilmiştir. Bir gruba 1-3 vizitte tamamlanan PRP uygulanırken diğer gruba ise 0.5 mg ranibizumab 12 haftaya kadar 4 haftada bir daha sonra ise tekrar tedavi protokolüne göre uygulanmıştır. İki yıl sonunda ortalama harf kazanımı ranibizumab enjeksiyonu uygulanan grupta +2.8 harf, PRP uygulanan gözde +0.2 harf olarak saptanmıştır. Santral retinal kalınlık ranibizumab uygulanan grupta -47µ azalırken, sadece PRP uygulanan grupta -3µ'luk bir azalma olmuştur. Görme alanı skoru değerlendirildiğinde ranibizumab uygulanan grupta 23 dB'lik bir kayıp meydana gelirken, PRP uygulanan grupta 422dB'lik bir kayıp meydana gelmiştir. Yeni DMÖ gelişimi ranibizumab uygulanan grupta %9, PRP uygulanan grupta %28 olarak bulunmuştur. Vitrektomi; ranibizumab uygulanan grupta %4, PRP uygulanan grupta %15 oranında gerekmiştir. Bu çalışmada ranibizumab PRP'den daha aşağı değildir bulunmuştur.¹⁴

Sonuç olarak erişkin çağı körlüğün ana nedenlerinden olan diyabetin tedavisinde günümüzde elimizde daha fazla araç vardır. Her geçen gün de yeni tedavi seçenekleri bunlara eklenmektedir. Çalışmaların yol haritasından ziyade rehber oldukları unutulmamalıdır ve dikkatle yorumlanmalıdır. Tedavinin başarısında; sadece tedaviyi uygulayan doktorların değil ilacın uygulama aşamasına gelene kadar emeği geçen tüm bilim adamlarının, yardımcı personelin ve tedavinin uygulandığı hastanın uyumunun hayati rol oynadığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-203.
2. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR ve ark. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-9
3. Jampol LM, Glassman AR, Bressler NM ve ark. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(12):doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.3698
4. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM ve ark. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies; *Ophthalmology* 2016;123(11):2376-85.
5. Wykoff CC, Le RT, Khurana RN ve ark. Outcomes with As-Needed Aflibercept and Macular Laser Following the Phase III VISTA DME Trial: ENDURANCE 12-Month Extension Study. *Am J Ophthalmol*. 2017;173:56-63.
6. Bressler SB, Glassman AR, Almkhatar T ve ark. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*, 2016 ;164:57-68.
7. Patrao NV, Antao S, Egan C ve ark. Real-world outcomes of ranibizumab treatment for diabetic macular edema in a United Kingdom National Health Service setting. *American Journal of Ophthalmology* 2016;172:51-57.
8. Pieramici DJ, Wang P, Ding B ve ark. Visual and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema with Limited Initial Anatomic Response to Ranibizumab in RIDE and RISE. *Ophthalmology* 2016;123(6):1345-1350.
9. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS ve ark. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2016). doi:10.1007/s00417-016-3472-1

10. Malcles A, Dot C, Voirin N ve ark. Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex). The SAFODEX Study. Incidence and Risk Factor of Ocular Hypertension. Retina 2016; doi: 10.1097/IAE.0000000000001369
11. Elaraoud I, Andreatta W, Kidess A ve ark. Use of flucinolone acetonide for patients with diabetic macular oedema: patient selection criteria and early outcomes in real world setting. BMC Ophthalmology (2016) 16:3:1-5
12. Chen G, Tzekov R, Li W ve ark. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Retina 2016;36(11):2059-2065.
13. Kim RY, Brown DM, Ou Wc ve ark. AAO 2016 Meeting Subspecialty Day. Retina Section 17. S:131-133
14. Panretinal Photocoagulation vs Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Proliferative Diabetic Retinopathy. JAMA Ophthalmology.2015;314:2137-2146.