

Persistan Diyabetik Maküla Ödeminde Uygulanan Vitre İçi Deksametazon İmplantasyonunun 12 Ay Takip Sonuçları

The Results of a 12 Month Follow-up of an Intravitreal Dexamethasone Implantation in Persistent Diabetic Macular Edema

Eren ÇERMAN¹, Alev ÖZÇELİK KÖSE², Özlem ŞAHİN³

ÖZ

Amaç: Anti-VEGF ve fotokoagülasyon tedavilerine rağmen persistan diyabetik maküla ödeminde uygulanan vitre içi deksametazon implantasyonunun 12 ay takip sonuçlarını araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Fokal/grid lazer ve/veya en az ardışık 3 defa anti-VEGF ajan enjeksiyonu almasına rağmen düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde artış sağlanamayan veya optik koherens tomografide santral maküla kalınlığı >250 µm devam eden hastalar persistan diyabetik maküla ödemi kabul edilerek vitre içine tek doz 0,7 mg deksametazon implantı uygulanan hastaların enjeksiyon sonrasındaki 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki düzeltilmiş en iyi görme, optik koherens tomografi ve göziçi basıncı sonuçları incelendi.

Bulgular: İmplant enjeksiyonundan sonraki ilk ayda en fazla görme artışı ve santral fovea kalınlığı azalması gözlemlendi (p<.001, her ikisi de). İkinci ve üçüncü aylarda da başlangıca göre hem düzeltilmiş en iyi görme keskinliği anlamlı olarak yüksek (p=.005, p=.011, sırasıyla) hem de santral fovea kalınlığı anlamlı olarak incelmış olarak gözlemlendi. (p<.001, p=.016, sırasıyla) Altıncı ve on ikinci aylarda ise ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve santral fovea kalınlığı başlangıç değerlerinden farklı bulunmadı.

Sonuç: Vitre içine uygulanan anti-VEGF ajanlar diyabetik maküla ödeminin tedavisinde etkili ve yan etkileri göreceli olarak azdır, ancak vitre içine uygulanan deksametazon implantı diğer tedavilere yanıt alınamamış persistan diyabetik hastalarda başarılıdır ve 6 aylık enjeksiyon aralığı tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Vitre içi dexamethasone implantı, diyabetik makülopati, ozurdex.

ABSTRACT

Aim: To investigate the results of intravitreal dexamethasone implantation in patients with persistent diabetic macular edema despite anti-VEGF and photocoagulation treatment.

Material and Method: The best corrected visual acuity, optical coherence tomography and intraocular pressure at 1st, 2nd, 3rd, 6th and 12th month follow-up in patients who had received grid/focal laser or more than three subsequent injections of anti-VEGF agents but had no improvement in best corrected visual acuity or had a central foveal thickness of >250 µm were investigated.

Results: The highest mean corrected best visual acuity gain and central foveal flattening was obtained at first month. At first and second months the mean best corrected visual acuity was significantly higher (p<.001, both) and also the mean central foveal thickness was significantly flatter. (p<.001, p=.016, correspondingly)

Conclusion: Intravitreal anti-VEGF agents are effective and have relatively less side effects. Intravitreal dexamethasone implants on the other hand are successful in treating patients with persistent diabetic retinopathy who are otherwise unresponsive to other treatments and preferred injection interval might be 6 months.

Key Words: Intravitreal dexamethasone implant, diabetic maculopathy, ozurdex.

- 1- M.D. Asistant Professor, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
CERMAN E., erencerman@yahoo.com
- 2- M.D. Asistant, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
OZCELIK KOSE A., alev_ozcelik@hotmail.com
- 3- M.D. Professor, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
SAHIN O., ozlem.sahin@marmara.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 22.08.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 13.11.2015

Ret-Vit 2016;24:218-222

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:

M.D. Asistant Professor, Eren CERMAN
Marmara University Faculty of Medicine,
Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 216 327 1 010

E-mail: erencerman@yahoo.com

GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde diyabetik retinopati çalışan yaş grubunun en sık görme kaybı nedenidir.^{1,2} Görme kaybının en önemli sebeplerinden biri diyabetik makülopatidir.³ Diyabetik hastalardaki maküla ödemi prevelansı ülkeler arasında %0.85 ile %12.3 arasında değişmektedir⁴ ve 20 senenin üzerinde diyabeti olan hastaların %30'unda diyabetik maküla ödemi gelişmektedir.⁵

Diyabetik retinopati patogeneğinde sorbitol, ilerlemiş glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation Endproducts, AGE) ve reaktif oksijen türevleri (Reactive Oxygen Species, ROS) gibi glukoz metabolizma ürünleri retina damarlarında endotel hücre ve perisit disfoksasyonu ve apoptozisine sebep olur. Bu olayların sonucunda kan retina bariyeri bozulur ve doku hipoksisi meydana gelir. Doku hipoksisi ve ayrıca protein kinaz C (PKC), mitojen aktive protein kinaz (MAPK) gibi hücreler arası mediyatörler transkripsiyon faktörlerini etkileyerek vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TNF- α , endotelin-1 gibi sitokinlerin salgılanmasını, hücreler arası adezyon moleküllü-1, IL-6 ve monosit kemotaktik protein-1 gibi moleküllerin artışını tetikler. Tüm bu olaylar zinciri neovaskülarizasyon ve maküla ödeminin gelişmesine sebep olur.^{6,7}

Diyabetik maküla ödemi tedavisi halen zordur ve tedavide başarısızlık oranı yüksektir. Lazer fotokoagülasyon, anti-VEGF tedavisi, steroidler ve anti-VEGF ajanlar tedavi seçenekleridir. Lazer fotokoagülasyon, görme alanında parasantral skotom, renkli görme ve kontrast sensitivitesinde azalma yapmaktadır. Steroidler lökostatizisi, prostoglandin, proinflamatuvar sitokin ve anti-VEGF ekspresyonunu engeller ve damar endotel hücreleri arasındaki bağlantı noktalarını güçlendirerek kan-retina bariyerini düzenler.^{8,9} Eskiden beri bilinen en etkili antiinflamatuvar ajan steroidlerdir. İnflamatuvar etkinliklerin azaltılması yoluyla maküler ödemi azalttığı düşünülmektedir. Anti-VEGF tedavisine her hasta cevap vermeyebildiğinden steroidlerin diyabetik maküla ödeminde iyi bir alternatif tedavi olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁻¹²

Güçlü bir steroid ajan olan deksametazonun yavaş salınımlı vitre içi implant formu mevcuttur (Ozurdex®; Allergan Inc, Irvine, CA, USA). Bu implantın diyabetik maküla ödemi hastalarında kullanımına 2014 Eylül ayında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (The U S. Food and Drug Administration-FDA) tarafından onay verilmiştir. Deksametazon implantı vitre içine tek kullanımlık önceden yüklenmiş (preloaded), oda ısısında saklanabilir özellikte ve 22 G uçlu enjektör sistemi ile piyasaya çıkmıştır ve toplam olarak 0.7 mg deksametazon taşır. İlk 1-2 ay içinde hızlı salınım olmaktadır ve önerilen etki süresi 6 aydır.^{8,9}

Bu çalışmada vitre içine bevacuzimab enjeksiyonu uygulanmış persistan diyabetik maküla ödemi olan hastalarda vitre içine tek dozluk 0,7 mg deksametazon implantasyonu tedavisinin 12 aylık takipte etki ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2013-Temmuz 2014 arasında Marmara Üniversitesi Retina Polikliniği'ne başvuran fokal/grid lazer ve/veya en az ardışık 3 defa anti-VEGF tedavisi almasına rağmen düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinde artış sağlanamayan veya optik koherens tomografide santral maküla kalınlığı >250 μ m devam eden hastalar persistan diyabetik maküla ödemi kabul edilerek tek doz vitre içine 0,7 mg deksametazon implantı uygulanan hastaların enjeksiyon sonrasındaki 1. ay, 2. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri, Goldman aplanasyon ile göz içi basınçları, LOCS III (Lens Opacification System III) ile katarakt progresyonları, fundus muayeneleri ve optik koherens tomografisinde (OCT, Optuve) santral maküla kalınlıkları kayıtları incelendi. Çalışma Marmara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 09.2015.209 numarası ile onaylandı.

Tüm enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında uygulandı. Topikal anesteziyi takiben %10 povidone iodine ile oküler yüzey temizliği sonrasında steril örtü ve kapak spekulumu uygulanmasını takiben lens durumuna göre limbustan 3.5 veya 4 mm işaretlenerek 0.7 mg deksametazon implantı vitre içine uygulandı. Hastalar enjeksiyon sonrasında 1 hafta boyunca günde 4 defa %0.3 siprofloksasin damla kullandı.

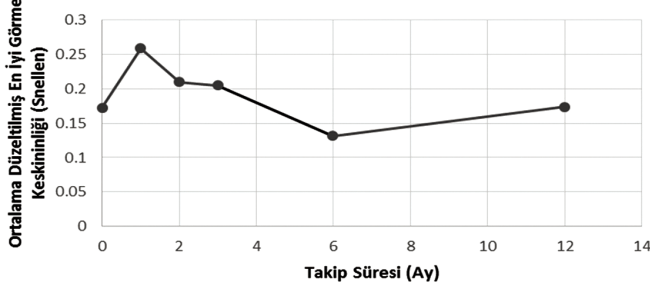
İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Versiyon 17.0, NY,USA) Wilcoxon eşleştirilmiş ikili testi kullanılarak yapıldı ve P değeri .05 altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için düzeltilmiş en iyi görme keskinliği değerleri logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) değerlerine çevrildi.

BULGULAR

Çalışmaya 15'i kadın (%51.8) ve 14'ü erkek (%48.2) olmak üzere toplam 29 hastanın 37 gözü katıldı. Ortalama yaş, diyabet ve ortalama diyabetik maküla ödemi süreleri, lens durumları, deksametazon implantından önce uygulanan tedaviler, implant öncesi ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri ve santral fovea kalınlıkları ve göziçi basınçları tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların tümü non-proliferatif diyabetik retinopati ile uyumluydu.

Olguların çalışma boyunca düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri (logMAR), santral fovea kalınlıkları ve göziçi basınçları tablo 2'de özetlenmiştir (Grafik 1- 3). Bu sonuçlara göre en fazla görme artışı birinci ayda görüldü ve Snellen cinsinden 1 sıra artışa tekabül etmekteydi (p=.01). İkinci ve üçüncü ay takiplerinde de başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak görme artışı mevcuttu (sırasıyla p=.05 ve p=.011), (Tablo 2). Tedavi sonrası Snellen olarak görme artışı eğrisi grafik 1'de verilmiştir. Takipler boyunca ortalama santral fovea kalınlığı başlangıca göre 1, 2 ve 3. ay takiplerinde anlamlı olarak daha az gözlenirken (sırasıyla p <.001, p<.001 ve p=.016) 6 ay ve 12. ayda anlamlı azalma gözlenmedi (Tablo 2, grafik 2). Ortalama görme keskinliğindeki artışın ve santral foveal kalınlıktaki azalmanın en fazla görüldüğü ay 1. aydı. Hastaların göz içi basınçlarında sadece 2. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme görüldü. (Tablo 2, grafik 3).

Deksametazon İmplantı Sonrası Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği Eğrisi (Snellen)



Grafik 1: Dekametazon implantından sonraki bir yıl boyunca düzeltilmiş en iyi görme keskinliği eğrisi.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve klinik parametreler.

Ortalama yaş (yıl)	59±13
Cinsiyet (kadın)	15 (%51.8)
Ortalama diyabet süresi (yıl)	17.5±6.86
Ortalama DMÖ süresi (yıl)	4.0±1.96
Önceki DMÖ tedavileri	
Fokal/Grid lazer	13 (%35.1)
Vitre içine steroid	11 (%29.7)
Anti-VEGF	37 (%100) ort: 6 (min:4, max:18)
Ortalama görme keskinlikleri	0.76±0.37 logMar
Ortalama santral maküla kalınlıkları	518±149 µm
Lens Durumu	
Fakik	21 (%56.7)
Psödo fakik	16 (%43.3)
Ortalama göz içi basınçları	16.02±3.74 mmHg
DMÖ; Diyabetik Maküla Ödemi, VEGF, Vasküler Endotelial büyüme faktörü.	

12 aylık ortalama GİB takibi grafik 3'te gösterilmiştir. 12 aylık takip süresince 2 hastada tüm vizitlerde GİB>21 mmHg olarak saptandı. Bu hastaların başlangıç GİB'leri de >21 mmHg'nın üzerinde idi ve topikal antiglokomatöz damlalarla (timolol+dorzolamide, brimonidine) kontrol altına alındı.

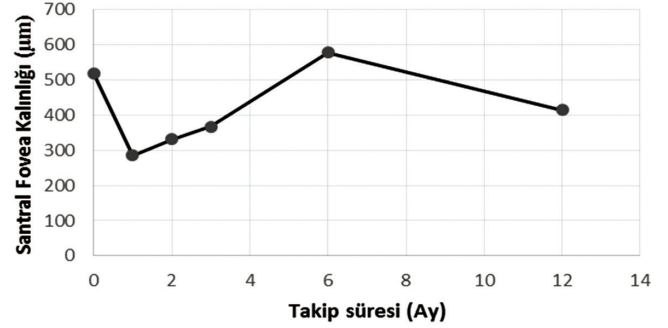
Olguların takibinde lens opaklığı sınıflama sistemi III (Lens Opacities Classification System III- LOCS III) sınıflamasına göre fakik hastaların kataraktlarında orta derece ilerleme gözlemlendi ve hiçbir hasta bu ilerleme için cerrahiye ihtiyaç duymadı. Dekametazon implant enjeksiyonuna bağlı nadir görülen komplikasyonlardan retinal yırtık, retinal dekolman, endoftalmi, nekrotizan retinit, lens dislokasyonu hiçbir hastada görülmedi.

TARTIŞMA

2001 yılında Diyabetik Retinopati'nin Erken Evre Tedavisi Çalışma Grubu (ETDRS) diyabetik maküla ödeminde bağlı görme kaybının fotokoagülasyon uygulanan hastalarda 3 yılın sonunda %12 oranında gözlenirken fotokoagülasyon uygulanmayanlarda %24 oranında gözlendiğini, dolayısıyla lazer tedavisinin görme azalması ihtimalini %50 azalttığını gösterdi.¹³

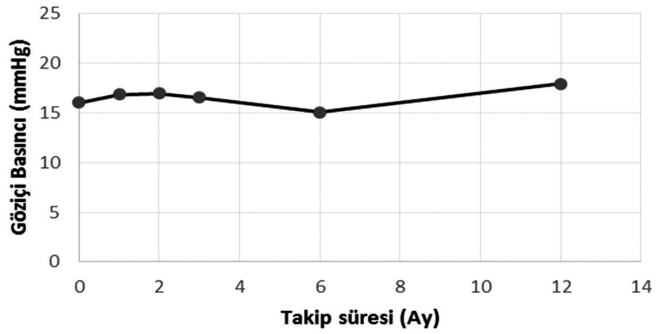
Bu çalışmadan sonra lazer tedavisi diyabetik maküla ödeminin tedavisinde ilk basamak tedavi olarak yerini almıştır.

Deksametazon İmplantı Sonrası Santral Fovea Kalınlığı



Grafik 2: Dekametazon implantından sonraki bir yıl santral fovea kalınlığı eğrisi.

Deksametazon İmplantı Sonrası Göziçi Basınç Eğrisi



Grafik 3: Dekametazon implantından sonraki bir yıl boyunca göziçi basıncı eğrisi.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun tedavisinde anti-VEGF ajanlar kullanılmaya başlandıktan sonra diyabetik maküla ödeminin tedavisinde de etkili oldukları keşfedilmiştir. Diyabetik maküla ödeminin tedavisinde ranibizumab-lazer kombinasyonunun, triamsinolon-lazer ve sham-lazer ile kombinasyonunu karşılaştıran bir çalışmada, ranibizumab-lazerin diğer tedavilere göre etkin olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Aynı çalışmanın 3 senelik sonuçlarında ranibizumab tedavisinden önce fokal ya da grid lazer uygulamanın daha iyi değil daha kötü sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir.¹⁵ Bu iki faz III çalışma sayesinde (RIDE ve RISE) ranibuzimab 24 ay takipte ortalama 2 sıradan fazla görme artışı sağladığı gösterilerek FDA onayı almış ve diyabetik maküla tedavisinde en etkin ajan olarak kabul görmüştür. Daha sonra başka bir anti-VEGF ajan olan afliberseptin de 2 sıra görme kazancı sağladığı gösterilmiş (VISTADME ve VIVIDME) ve FDA tarafından 2014 Ağustos ayında diyabetik maküla ödeminde kullanım onayı verilmiştir. Buna karşılık bevacuzimabın diyabetik maküla ödeminde faydalı olduğu gösterilmiş de¹⁶⁻¹⁸ faz III çalışmaları yetersiz olduğundan FDA onayı verilmemiştir. Bazı çalışmalarda bevacuzimabın etkinliğinin santral fovea kalınlığını azaltmada triamsinolona göre daha az etkin olduğunu göstermektedir.¹⁹

Tablo 2: Hastaların 1-3, 6 ve 12. aylardaki ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, santral fovea kalınlığı ve göz içi basıncı.

	Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (LogMar)	Santral Fovea Kalınlığı (µm)	Göziçi basıncı (mmHg)
Başlangıç	0.76±0.37	518.0±149	16.02±3.23
1. Ay	0.58±0.36*	286.9±79.9*	16.83±3.79
2. Ay	0.67±0.34*	337.6±105.3*	16.95±3.43*
3. Ay	0.68±0.38*	367.8±107*	16.53±4.81
6. Ay	0.88±0.43	577.6±265.8	15.05±3.74
12. Ay	0.70±0.43	414.3±157.5	17.90±6.12

* Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testinde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik (P<.05).

Öte yandan 2014 yılında geniş katımlı randomize kontrollü bir çalışmada vitre içine deksametazon implantı uygulanan hastaların %22.2'sinde ETDRS eşelinde 15 harften fazla düzelme sağladığı gösterilmiştir ve bu çalışma ile deksametazon implantasyonu diyabetik maküla ödemi tedavisinde FDA onayı almıştır.²⁰ Ancak steroidlerin katarakt ve göz içi basıncı artırıcı etkileri primer tedavi olarak kullanımını sınırlamaktadır, bu nedenle vitre içine steroid tedavisi özellikle fakik hastalarda sıklıkla ikinci sıra tedavi olarak kabul görmektedir.²¹

Yakın zamanda Maturi ve ark.,²¹ yayınladıkları tek kör randomize çalışmada perzistan diyabetik maküla ödemi olan olgularda bevacuzimab monoterapisi ile bevacuzimab enjeksiyonundan 1 ay sonra deksametazon implantı uygulanan hastaların 12 ay takip sonuçlarını karşılaştırmıştır. Otuz hastanın 40 gözünde yapılan çalışmada kombine tedavi alan hastalarda santral fovea kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı, deksametazon implantı uygulanan hastaların daha az bevacuzimab enjeksiyonuna ihtiyaç duyduğu, görme keskinliğinin anlamlı olarak arttığını ancak bu artışın bevacuzimab monoterapisi alan kontrol grubundan olmadığını göstermişlerdir.²¹

Bizim çalışmamızda anti-VEGF tedavisine rağmen maküla ödemi devam eden olgulara deksametazon implantasyonundan sonra tekrar eden enjeksiyonlar yapılmamıştır. Bu nedenle deksametazon implantının tedavi etkinliğinin daha net gözlenebildiği kanaatindeyiz. Önceki çalışmalar deksametazon implantının üç ay kadar etkinliğinin devam ettiğini göstermiştir.²² Çalışmamızda da santral fovea kalınlığında üçüncü aya kadar inceleme gözlenirken daha sonraki aylarda ortalama kalınlığın arttığı gözlenmiştir. Bu da deksametazon implantının 6 aylık aralıklarla implantasyonunu öneren çalışmalarla uyumlu bir bulgudur.²³

Her ne kadar bizim çalışmamızda glokom ve katarakt gibi yan etkiler göreceli olarak az görülmüş olsa da, deksametazon implantının çeşitli komplikasyonlara sebep olduğu unutulmamalıdır. Önceki çalışmalarda implant uygulanan hastaların %29.7'sinde 25 mmHg'nın üzerinde göz içi basıncı gözlenmiş, %66'sında katarakt ile ilişkili yan etkiler görülmüş ve bunların çoğunun katarakt ameliyatı gerekliliği oluşmuştur ve

bunların yanısıra vitre hemorajisi (%10) ve enjeksiyon ilişkili yan etkiler (<%2) görülmüştür.²³ Bu nedenle nispeten daha az komplikasyon bildirilen anti-VEGF ajanların steroid tedavisinden önceki tedavi basamağında yer alması uygundur, ancak anti-VEGF tedavisine yanıtız seçilmiş perzistan diyabetik maküla ödemli hastalarda deksametazon implantının uygulanmasının uygun olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇ

Anti VEGF tedavisinin yetersiz kaldığı persisten diyabetik maküla ödemi olan uygun seçilmiş hastalarda deksametazon implantı yardımcı tedavi olarak 6 aylık aralıklarla uygulanabilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Martin-Merino E, Fortuny J, Rivero-Ferrer E, et al. Incidence of retinal complications in a cohort of newly diagnosed diabetic patients. *PLoS One*. 2014;9:6.
2. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010;304:649-56.
3. Kempen JH, O'colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:552-63.
4. Chen E, Looman M, Laouri M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1587-97.
5. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4:151-69.
6. Lim LT, Chia SN, Ah-Kee EY, et al. Advances in the management of diabetic macular oedema based on evidence from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Singapore Med J*. 2015;56:237-47.
7. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21:10-9.
8. Gallego-Pinazo R, Marin-Lambies C, Marin-Olmos F, et al. Intravitreal dexamethasone as an enhancer for the anti-VEGF treatment in neovascular AMD: recovering an old ally. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85:79-80.
9. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:309-17.
10. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:1-32.
11. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, et al. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1549-51.

12. Tservakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, et al. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors. *Curr Drug Saf.* 2015;10:145-51.
13. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796-806.
14. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117:1064-77.
15. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119:789-801.
16. Yaseri M, Zeraati H, Mohammad K, et al. Intravitreal bevacizumab injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in bilateral diabetic macular edema; application of bivariate generalized linear mixed model with asymmetric random effects in a subgroup of a clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014;9:453-60.
17. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. 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;130:972-9.
18. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116:1142-50.
19. Aksoy S, Yilmaz G, Akkoyun I, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetate therapies for diffuse diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol.* 2015;8:550-5.
20. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1904-14.
21. Maturi RK, Bleau L, Saunders J, et al. A 12-Month, Single-Masked, Randomized Controlled Study of Eyes with Persistent Diabetic Macular Edema after Multiple Anti-Vegf Injections to Assess the Efficacy of the Dexamethasone-Delayed Delivery System as an Adjunct to Bevacizumab Compared with Continued Bevacizumab Monotherapy. *Retina.* 2015;35:1604-14.
22. Unsal E, Eltutar K, Sultan P, et al. The Efficiency of Intravitreal Dexamethasone Implants in the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31:350-6.
23. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1321-35.