



DIABETIC MACULAR EDEMA

Fatih ÖZCURA* & Sayime AYDIN*

Dumlupınar Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği,
Dumlupınar Üniversitesi Merkez Kampüs, Kütahya, Türkiye
fatihozcura@yahoo.com - sayimeaydin@yahoo.com

ABSTRACT

Diabetic retinopathy is one of the most frequent causes of blindness in developed countries. Diabetic macular edema may associate with any stage of diabetic retinopathy and is the main cause of visual impairment in diabetic patients. Visual loss due to diabetic macular edema may be decreased with early diagnosis and treatment. Basic knowledge about diabetic macular edema and, standard and current treatment modalities was discussed in this article.

Key Words: *Diabetic macular edema, diabetic retinopathy*

DIABETİK MAKULA ÖDEMI

ÖZET

Diabetik retinopati günümüz gelişmiş toplumlarında körlüğün en önemli nedenlerinden biridir. Diabetik retinopati evrelerinin herhangi bir aşamasında diabetik makula ödemi tabloya eşlik edebilir ve diabetik hastalardaki görme azlığının en temel nedenini oluşturur. Erken tanı ve tedavi ile diabetik makula ödeminin bağlı görme kayıpları azaltılabilmektedir. Bu makalede diabetik makula ödemi hakkında genel bilgiler ile klasik ve güncel tedavi yöntemleri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Diabetik makula ödemi, diabetik retinopati*

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinin birden bozukluğu sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diabetteki kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları başta olmak üzere çeşitli organların uzun dönemde hasarı, disfonksiyonu ve yetmezliği ile ilişkilidir [1].

Göz DM'de en sık etkilenen organlardan birisidir. İnsülin ve diğer antidiyabetik ilaçların keşfi ile DM hastalarının yaşam sürelerinde belirgin artış olurken diğer komplikasyonlarla birlikte diabetik retinopati (DR) görülme sıklığı da artmıştır. DR günümüzde gelişmiş ülkelerde tüm yaş grupları için yaşa bağlı makula dejeneransından sonra ikinci, üretken çağdaki nüfus için ise birinci körlük nedenidir [2]. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 5000 kişi diabet nedeniyle, körlük derecesinde görmesini kaybetmektedir [3].

Diabetik makula ödemi (DMÖ) DR evrelerinin herhangi birinde tabloya eşlik edebilir ve diabetik hastalardaki görme azlığının en önde gelen nedenini oluşturur [4]. Wisconsin grubunun yaptığı epidemiyolojik çalışmanın verilerine göre diabetik hastaların ortalama %9'unda makula merkezinin bir disk çapı içinde ödem bulunduğu ve bu olguların yaklaşık %40'ında da makula merkezinin tutulduğu bildirilmiştir. DMÖ görülme oranı retinopatinin şiddeti arttıkça artmaktadır. Aynı çalışma grubunun verilerine göre DMÖ görülme oranı hafif nonproliferatif DR'de (NPDR) %3, orta ve ciddi NPDR'de %38, proliferatif DR'de (PDR) %71 olarak ifade edilmiştir [5].

Tip 2 DM'de makula ödemi tip 1 DM'ye göre daha erken görülmektedir. Tip 1 DM'de diabetin ilk on yılında DMÖ %0,5 oranında görülürken, tip 2 DM'de ilk üç yılda insülin kullanmayan hastalarda %5, insülin kullananlarda ise %8 oranında görülür [5].

2. PATOGENEZ

Retinada meydana gelen sıvı toplanması yani ödem retina kapilleri, arterioller ve venüllerde geçirgenlik artması sonucu meydana gelmektedir. Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotel ve perisit hücreleridir. Perisitler, kapillerlerin etrafını çepeçevre sarar ve bunların damar cidarının yapısal bütünlüğünden sorumlu oldukları düşünülür. Sağlıklı bireylerde her bir endotel hücrelerine bir perisit hücresi düşerken, diabetik hastalarda perisitlerin sayısında azalma olmaktadır. Perisit sayısındaki bu azalışın plazma elemanlarının retinaya sızmasına yol açacak şekilde kan-retina bariyerinin yıkılışında sorumlu olduğu düşünülmektedir [6].

Normal şartlarda retina damarlarındaki endotel hücrelerinin görevi selektif bir bariyere benzer ve bunu üç tip mekanizmayla idame ettirirler:

1. Spesifik enzim taşıyıcılarının olması
2. Çözünmeyen maddelerin kapillerin dışına geçişinin pinositozun minimal veya hiç olmaması ile engellemesi
3. Çözünür maddelerin endotel hücreleri arasına geçişini önleyen endotel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantı (iç kan-retina bariyeri) [7].

Diabetik hastalarda hem kapillerin dışına hem de endotel hücreleri arasına olan geçirgenlik artmıştır yani pinositoziste artma ve sıkı bağlantılarda bozulma vardır [7].

Hiperglisemi ile glikozun polyol yoluna akışı ve ileri glikolizasyon son ürünleri ile reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumu artmakta bu da protein kinaz C yolunun fizyolojik aktivatörü olan diaçilgliserollerin oluşumuyla sonlanmaktadır. Protein kinaz C aktivasyonu, kollajen ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin ve endotelin gibi vazoaaktif mediatörlerin üretiminin artması gibi bir dizi hücresel değişikliklerle sonuçlanmaktadır. Hücresel düzeydeki tüm bu değişikliklerin sonucunda bazal membran kalınlaşması, vasküler geçirgenlik ve/veya kan akımında değişiklikler olmaktadır [7].

Protein kinaz C'nin bir başka etkisi de "vasküler endotelial growth faktörü" (VEGF) indüklemesidir. VEGF hücreler arası sıkı bağlantı yapılarında değişiklikler oluşturan güçlü bir sitokindir ve bu etkisi ile vasküler geçirgenlik artmasına neden olur [7].

Sonuç olarak DMÖ patogenezinde en önemli nokta vasküler geçirgenliğin artmasıdır ki DM sürecinde mikrovasküler yapıyı oluşturan hem endotel hem de perisit hücresi olumsuz etkilenmektedir.

Patogenezinde vasküler geçirgenlik artışı dışında vitreus ve arka hyaloid membranın da önemi vardır. DMÖ oluşumunda vitreomaküler ara yüzün rolü olduğu gösterilmiştir. Makula ödemi olan diabetik gözlerde, olmayanlara göre arka vitreus ayrılması daha az oranda görülmektedir. Bu da yapışık arka hyaloid membranın, makulada tanjansiyel traksiyona yol açarak makula ödeminde neden olduğunu düşündürmektedir. Bu görüşü hem kendiliğinden oluşan vitreus ayrışmasında hem de cerrahi ile yapılan vitreus dekolmanları sonucunda DMÖ'de iyileşmenin olması desteklemektedir [7].

Klinik olarak diabetik makülopati; fokal makula ödemi, diffüz makula ödemi, iskemik makülopati ve bunların beraber olduğu tip olmak üzere dört gruba ayrılabilir.

2.1. Fokal Makula Ödemi: İntraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA), dilate veya normal kapiller segmentlerden ve özellikle de mikroanevrizma kümelerinden sızıntı sonucu oluşur. Fundus flöresein anjiyografide (FFA) sızıntının major kaynağının mikroanevrizmalar olduğu kolaylıkla görülebilir. Sıklıkla lipid ve/veya lipoprotein yapısında olan sert eksudalar ödem çevresinde olaya iştirak ederler. Bazen ödem alanının çevresinde halka şeklinde bir yapı oluşturabilirler. Bu durum sirsine retinopati olarak adlandırılır [7, 8].

2.2. Diffüz Makula Ödemi: İç kan-retina bariyerinin yaygın bir şekilde bozulması sonucu oluşur. Sadece mikroanevrizmalardan değil retinal kapillerden hatta arteriollerden de diffüz sızıntı vardır. Kapiller yatak diffüz olarak dilatedir ve FFA'da genişlemiş kapiller lümen gösterilebilir. Histolojik incelemede ise dilate hücresel elemanı fazla kapillerler ve pekçok hücresel elemanı içermeyen tıkalı kapillerler olduğu görülür. Tıkanma olan kapillerleri telafi etmek için diğer kapillerde dilatasyon olmakta ve diffüz ödem ortaya çıkmaktadır [7, 9].

Diffüz makula ödemi genellikle bilateraldir ayrıca diffüz makula ödeminde sert eksuda görülmez veya minimaldir. Bu durum diffüz ödemde kapiller endotelden lipoprotein gibi büyük molekül ağırlıklı maddelerin geçmediği ya da retina pigment epitelinin difüzyon ve transport fonksiyonunun fokal ödeme göre daha az etkilenmesiyle açıklanabilir [9].

Diffüz makula ödeminin bir başka özelliği de ileri dönemde retinada kistoid boşluk oluşumudur. Bu kistoid yapılar klinik olarak oftalmoskopla veya biyomikroskopik muayene ile görülebilirler. Bununla birlikte en iyi olarak geç dönem anjiyografide, kistoid boşluklarda flöresein göllenmesi olarak görülürler [9].

Retina pigment epiteli dış kan-retina bariyerini oluşturmakta ve retinada hücreler arası yapı ile retina altı boşlukta normal sıvı dinamiğine katkıda bulunmaktadır. Retina pigment epiteli fonksiyon bozukluğunun diffüz makula ödemi oluşum ve devamına etkisi bulunduğu düşünülmektedir [9].

2.3. İskemik Makülopati: Diabetik makula hastalığında ödem tek faktör olsaydı görme prognozunun daha iyi olması beklenirdi ancak diğer önemli bir faktör makula iskemisidir ve bu prognozu olumsuz etkiler. DMÖ tablosu içinde çoğu zaman bir miktar makulada perfüzyon bozukluğu söz konusudur [8].

İskemik makülopatide özellikle temporalde olmak üzere makulada perfüze olmayan alanlar ve foveal avasküler zonda (FAZ) genişleme görülür. Foveanın merkezi kısmı kapillerlerden yoksundur ve bu bölge FAZ olarak adlandırılır. Normal kişilerde FAZ büyüklüğü değişkenlik göstermektedir ve ortalama çapı 400-500 mikrometre arasındadır. FFA'da perifoveal kapiller tıkanıklığa bağlı FAZ'daki genişleme; FAZ görünüşünün düzensizleşmesi, çentikli görünüm alması, içteki kapiller halkada devamsızlıklar olması ve FAZ sınırında mikroanevrizmaların olmasıyla tanımlanır [9].

DM hastalarında yapılan bir çalışmada, görme keskinliği ve FAZ çapı arasında ilişki araştırılmış ve sonuçta FAZ çapının 1000 mikrometrenin altında olduğu gözlerde görme keskinliğinde anlamlı fark bulunmazken, 1000 mikrometrenin üzerinde anlamlı fark olduğu görülmüştür [10].

İskemik makülopatide prognoz daha kötü olmakla birlikte pek çok hastada unutulmaması gereken iskemik değişikliklerle makula ödeminin beraber bulunmasıdır. Bu hastalarda FFA ile iskemik ve ödemli alanlar ortaya konulmalı, takip ve tedavide buna göre planlanmalıdır.

3. TEDAVİ

DMÖ ve DR tedavisinde öncelikli olarak hastalardaki sistemik risk faktörleri minimuma indirgenmelidir. Bu amaçla kan şekeri, kan basıncı ve kan lipid düzeylerinin kontrol altına alınması tedavide atılacak ilk adımı oluşturur. DMÖ'deki tedavi seçeneklerini laser fotokoagülasyon, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olarak üç başlık altında inceleyebiliriz [7].

3.1. Laser Fotokoagülasyonu: Günümüzde DMÖ tedavisinde temel olan laser fotokoagülasyonunun faydası ilk olarak Patz tarafından gösterilmiştir [11]. Laser fotokoagülasyonunun etki mekanizması şu şekilde özetlenebilir:

- 1.Hemoglobinin lazer ışını absorbe etmesiyle retinadaki sızdıran vasküler anomaliler direk tromboza uğrar ve böylelikle bu alana gelen kan akımında azalma olur.
- 2.Retina pigment epiteli ve dış retina katmanlarının hasara uğraması ile iç retina katmanlarında oksijen basıncı artar ve bunun sonucunda retinada arterioller vazokonstriksiyon meydana gelir. Arterioller vazokonstriksiyon sonucu kapiller ve venüllerde hidrostatik basınç azalır ve sonuçta damar dışına çıkan plazma azalır.
- 3.Retina pigment epitelinden antianjiogenik faktörlerin salınımını sağlayarak arterioller daralmayı indükler [7, 12].

Laser fotokoagülasyonunun klinikte yaygın kullanımı “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS) grubu tarafından yapılan geniş, randomize, kontrollü çalışma sonrasında başlamıştır. ETDRS klinik anlamlı makula ödemi (KAMÖ) kavramını tanımlamıştır. KAMÖ aşağıdaki kriterlerin herhangi birisinin olması şeklinde ifade edilir:

- 1.Makula merkezinde veya 500 µm içinde retinal kalınlaşma (Şekil 1.A)
- 2.Makula merkezine 500 µm uzaklık içinde veya sınırında, komşuluğunda retinal kalınlaşmanın olduğu sert eksudalar (Şekil 1.B)
- 3.Büyüklüğü bir disk çapından büyük olan retinal kalınlaşmanın makula merkezine bir disk çapı uzaklık içinde olması (Şekil 1.C) [13-16].

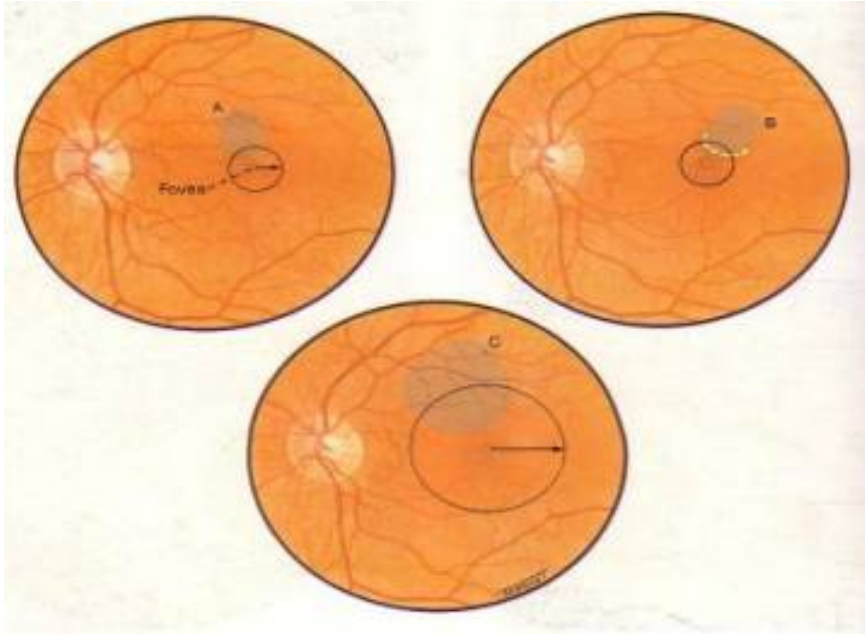
Laser fotokoagülasyonu fokal sızıntıya neden olan odaklara direkt olarak yapılabileceği gibi diffüz kapiller sızıntı ve/veya kapiller perfüzyon olmayan bölgelere grid paternde veya bu ikisinin kombinasyonu olarak yapılabilir. Tedavi şeklinin detayı ETDRS tarafından tariflenmiştir [13-16].

ETDRS üç yıllık gözlemede laser fotokoagülasyon tedavisi gören KAMÖ’lü hastaları görmeyenlerle karşılaştırmış ve sonuçta laser tedavisi ile üç yıl sonunda orta düzeyde görme kaybı (dört ay arayla ardışık iki muayenede görmenin yarıya düşmesi) riskinin %50 azaldığını göstermiştir. Tedavi grubunda orta düzeyde görme kaybı %15 iken kontrol grubunda %30 olduğu görülmüştür [13-16].

Laser fotokoagülasyonunun faydası yanında birtakım istenmeyen yan etkileri de vardır. Bunları iki başlık altında sıralayabiliriz:

3.1.1. Ön segment komplikasyonları: Korneal abrazyon ve yanıklar, iris yanıkları, lens opasiteleri, ön kamarada sığlaşma, göz içi basınç artması.

3.1.2. Arka segment komplikasyonları: Hatalı fokuslama sonucu fovea ve optik sinirin hasarı, makula ödemi (özellikle panretinal fotokoagülasyon sonrası), Bruch membranında rüptür ve koroidal kanama, subretinal neovaskülarizasyon, görme alanında skotomlar, epiretinal membran oluşumu, vitreus hemorajisi olarak sıralanabilir.



Şekil 1. ETDRS'nin tanımladığı klinik anlamlı makula ödemi

3.2. Farmakolojik Tedavi: Hiperglisemi ile birlikte reaktif oksijen radikallerinin ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin artmakta, protein kinaz C ve VEGF aktivasyonu olmakta, glikozun aldoz redüktaz ile sorbitole dönüşümü artmaktadır. Farmakolojik tedavide de hedeflenen bu biyokimyasal ve moleküler düzeydeki olaylara inhibisyon yapmaktır. Bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleri şu şekilde sıralanabilir:

3.2.1. Antioksidanlar: Hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi vitamin E kullanımı ile diabete bağlı vasküler fonksiyon bozukluğu bir derece önenebilir. Retinopati bulguları olmayan veya minimal olan DM hastalarının dört aylık yüksek doz vitamin E tedavisi ile retinal kan akım bozukluklarının anlamlı olarak geri döndüğü gösterilmiştir [17].

3.2.2. Protein kinaz C inhibitörleri: Protein kinaz C aktivasyonu ile bazal membranda kalınlaşma, vasküler geçirgenlik ve/veya kan akımında değişiklik olmaktadır. Protein kinaz C'nin birçok izoformu vardır ancak çalışmalar öncelikli olarak $\beta 2$ izoformunun aktive olduğunu göstermiştir. Ruboksistaurin protein kinaz C β izoformuna spesifik, PKC412 ise multipl protein kinaz C izoformunu (α , β ve γ) inhibe eden ajanlardır [18]. Ruboksistaurinin faz 3 klinik çalışmaları tamamlanmış olup onay için FDA'ya başvurusu yapılmıştır. Onay alması durumunda DR tedavisi için ruboksistaurinin oral formu satışa sunulacaktır.

3.2.3. Aldoz redüktaz ve ileri glikolizasyon son ürün inhibitörleri: Aldoz redüktazın glikozu sorbitole dönüştüren enzimdir ve patogeneizde önemlidir. Bununla birlikte aldoz redüktaz inhibitörleriyle yapılan klinik çalışmalarda fayda saptanamamıştır [19].

Hiperglisemi halinde glikoz proteinlerin yan zincirlerine bağlanarak fonksiyonu az veya fonksiyonu olmayan ürünlerin oluşmasına sebep olur ve bunlar ileri glikolizasyon son ürünleri olarak adlandırılır. Aminoguanidin bu ürünlerin oluşmasını engelleyen bir inhibitördür ve deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. İnsan üzerinde yapılan çalışmalarda alınan ilk sonuçlar, aminoguanidinin retinopati ilerleyişini yavaşlattığını ancak anemiye neden olduğunu göstermiştir [20].

3.2.4. VEGF inhibitörleri: VEGF'nin vasküler geçirgenlik artırıcı etkisi vardır. Anti VEGF özelliği taşıyan Pegaptanibin vasküler geçirgenliği azalttığı gösterilmiş olup eksüdatif tip yaşa bağlı makula dejenerasyon tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır [21]. Aynı ilacın DR tedavisinde olumlu etkisi olup bu alandaki çalışmalar devam etmektedir [22].

3.2.5. İntravitreal kortikosteroid enjeksiyonu: Kortikosteroidlerin intravitreal enjeksiyon yoluyla uygulanması ile retinada daha etkin konsantrasyon elde edileceği düşünülmüş ve ilk olarak 1970'lerde proliferatif vitreoretinopatili hayvan modeli örneğinde intravitreal triamsinolon asetonid (IVTA) uygulamasının etkinliği gösterilmiştir [23]. IVTA enjeksiyonu DMÖ tedavisinde ilk olarak 2001 yılında uygulanmıştır. Jonas ve Söfker 73 yaşında, grid laser fotokoagülasyon yapılmasına rağmen diffüz DMÖ hali devam eden ve görme keskinliği 0.25 ten 0.10'a düşen hastaya IVTA enjeksiyonu yapmışlar ve beş aylık takip döneminde görme keskinliğinin 0.10'dan 0.40'a çıktığını göstermişlerdir. Bu sonuca dayanarak konvansiyonel laser tedavisine cevapsız DMÖ olgularında IVTA enjeksiyonunun yeni bir tedavi modalitesi olabileceğini söylemişlerdir [24]. Bu yayından sonra yapılan kısa serili klinik çalışmalarda, DMÖ tedavisinde IVTA enjeksiyonu ile faydalı sonuçlar alındığı bildirilmiş bununla birlikte geniş, randomize, kontrollü çalışmalar henüz yayınlanmamıştır [25].

3.3. Cerrahi Tedavi: Patogeneizde özellikle vitreomaküler traksiyonun önemli olduğu grupta pars plana vitrektomi ve arka hyaloid membranın ayrılması ve/veya alınması faydalı olabilir. İlk olarak 1992'de Lewis ve ark. vitreomaküler traksiyonu olan on DMÖ'lü gözde pars plana vitrektomi ve arka hyaloid membranı alarak sekizinde ödemin gerilediğini ve görme keskinliğinin arttığını göstermişlerdir [26].

KAYNAKLAR

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 29 Suppl : 43-48 (2006).
- [2] Grey RH, Burns-Cox CJ, Hughes A. Blind and partial sight registration in Avon. *Br J Ophthalmol*; 73: 88-94 (1989).
- [3] Herman WH, Teutsch SM, Sepe SJ, Sinnock P, Klein R. An approach to the prevention of blindness in diabetes. *Diabetes Care*; 6: 608-613 (1983).
- [4] Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology*; 91:1-9 (1984).
- [5] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*; 91:1464-1474 (1984).
- [6] Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*; 26:2653-2664 (2003).
- [7] Bandello F, Pognuz R, Polito A, Pirracchio A, Menchini F, Ambesi M. Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. *Semin Ophthalmol*; 18:251-258 (2003).
- [8] Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, de Venecia G, Myers FL. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*; 81:694-709 (1976).
- [9] Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*; 90:1301-1317 (1983).
- [10] Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina*; 13:125-128 (1993).
- [11] Patz A, Schatz H, Berkow JW, Gittelsohn AM, Ticho U. Macular edema an overlooked complication of diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*; 77:34-42 (1973).
- [12] Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol*; 49:470-490 (2004).
- [13] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*; 103:1796-1806 (1985).
- [14] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. *Ophthalmology*; 94:761-774 (1987).
- [15] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 3. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: *Int Ophthalmol Clin*; 27:254-264 (1987).
- [16] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 4. Photocoagulation for diabetic macular edema: *Int Ophthalmol Clin*; 27:265-272 (1987).
- [17] Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type I diabetes. *Diabetes Care*.; 22:1245-1251 (1999).
- [18] Shen GX. Selective protein kinase C inhibitors and their applications. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.*; 3:301-307 (2003).
- [19] Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.*; 108:1234-1244 (1990).
- [20] Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 88:11555-11558 (1991).
- [21] Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*; 22:143-152 (2002).
- [22] Cunningham ET Jr, Adams AP, Altaweel M, et al. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*; 112:1747-1757 (2005).
- [23] Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc*; 77:171-180 (1979).
- [24] Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*; 132:425-427 (2001).
- [25] Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S, Alacali N, Mudun B, Burumcek E. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular oedema. *Eye*; 19:382-386 (2005).
- [26] Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with arka hyaloidal traction. *Ophthalmology*; 99:753-759 (1992).