



İntravitreal Deksametazon İmplantın Vitrektomize Gözlerde Diyabetik Maküla Ödeminin Tedavisinde Etkinliği

Effectiveness of Intravitreal Dexamethasone Implant Treatment for Diabetic Macular Edema in Vitrectomized Eyes

● Hüseyin Baran Özdemir, ● Murat Hasanreisoglu, ● Murat Yüksel, ● Mestan Ertop, ● Gökhan Gürelık, ● Şengül Özdek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) bulunan vitrektomize gözlerde intravitreal deksametazon implant (DEX) uygulamalarının etkinliğini ve uzun dönem sonuçlarını bildirmektir.

Gereç ve Yöntem: Pars plana vitrektomi (PPV) geçirmiş ve DMÖ nedeniyle DEX uygulanmış hastaların geriye dönük olarak tıbbi dosyaları incelendi. PPV zamanı, PPV endikasyonu, PPV ile DEX uygulaması arasındaki süre, DEX uygulaması öncesi uygulanmış intravitreal tedaviler, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB), optik koherens tomografi ile ölçülmüş santral retinal kalınlık (SRK) verileri kaydedildi. Elde edilen veriler DEX etkinliğinin araştırılması doğrultusunda, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon sonrası 1, 3 ve 6 aylık zaman noktalarında birbirleri ile karşılaştırmalı olarak incelendi.

Bulgular: On biri kadın olmak üzere 17 hastanın 17 gözü çalışmaya dahil edildi. DEX uygulamasından sonra ortalama takip süresi $21 \pm 2,4$ ay (12-43 ay) idi. Ortalama yaş 60,7 yıl (46-70) idi. On altı göz (%94,1) psödotakikti. DEX uygulaması yapılmış vitrektomize hastalarda en sık PPV endikasyonu traksiyonel retina dekolmanı idi (8 göz, %47,1). On üç göz (%76,5) DEX enjeksiyonu öncesi intravitreal anti-VEGF tedavi almıştı. On göze (%58,8) tek doz DEX uygulaması olmak üzere, toplam 30 DEX uygulandı. EİDGK, DEX uygulaması öncesi ortalama 0,77 logMAR olup, sırasıyla 1, 3 ve 6. aylarda 0,64, 0,68 ve 0,66'ya yükseldi ($p < 0,01$). DEX uygulaması öncesi SRK değeri 452 μm olarak ölçüldü ve tedavi sonrası sırasıyla 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla 310, 368, 375 μm 'e azaldı ($p < 0,04$). Ortalama GİB değeri ilk DEX uygulaması ile 16 mmHg'den sırasıyla 1, 3 ve 6. aylarda 18,2, 18,8 ve 18,5 değerine yükseldi ($p > 0,05$). İki göze antiglokoma damla başlanması gerektiği (GİB > 25 mmHg). Tekrarlayan DEX uygulaması yapılan hastalarda enjeksiyon sonrası EİDGK, SRK ve GİB değişimleri ilk enjeksiyon ile benzerdi.

Sonuç: DEX uygulaması BCVA artışı ve SRK azalması açısından vitrektomize gözlerde etkili olduğu düşünülmüştür. Çoğu hastada en az 6 ay fayda sağlasa da, maksimum etki ilk 3 ayda görülmüştür. Tekrarlayan enjeksiyon gereken hastalarda sıklıkla 6 aydan daha az sürede uygulama gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik maküla ödemi, DMÖ, deksametazon implant, pars plana vitrektomi

Abstract

Objectives: To report the effectiveness and long-term outcomes of intravitreal dexamethasone implantation for diabetic macular edema (DME) in vitrectomized eyes

Materials and Methods: Medical records of patients were retrospectively reviewed. Time of pars plana vitrectomy (PPV), PPV indications, interval between DEX injection and PPV, other intravitreal treatment prior to DEX application, best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), and central retinal thickness (CRT) measured by optical coherence tomography were recorded.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Baran Özdemir, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 871 92 39 E-posta: baranozdemir@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-5585-253X

Geliş Tarihi/Received: 09.03.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.06.2019

Cite this article as: Özdemir HB, Hasanreisoglu M, Yüksel M, Ertop M, Gürelık G, Özdek Ş. Effectiveness of Intravitreal Dexamethasone Implant Treatment for Diabetic Macular Edema in Vitrectomized Eyes. Türk J Ophthalmol. 2019;49:323-327

Results: Seventeen eyes of 17 patients were included in the study. The mean follow-up after DEX injection was 21 ± 2.4 months (12-43 months). The female/male ratio was 11/6. Mean age was 60.7 years (46-70 years). Sixteen eyes (94.1%) were pseudophakic at the time of DEX treatment. The most common indication for PPV was tractional retinal detachment (8 eyes, 47.1%). Ten eyes (58.8%) received a single injection and a total of 30 DEX implantations were performed. Mean BCVA was 0.77 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) units before the first injection and improved to 0.64, 0.68 and 0.66 logMAR after 1, 3 and 6 months, respectively ($p < 0.01$). CRT decreased significantly from 452 μ m at baseline to 310, 368 $\pm$ 34 and 375 μ m after 1, 3 and 6 months, respectively ($p < 0.04$). Mean IOP was 16 ± 1.2 mmHg at baseline and 18.2, 18.8 and 18.5 mmHg after 1, 3, and 6 months ($p > 0.05$). Two eyes (8%) received topical anti-glaucoma medication (IOP ≥ 25 mmHg). Similar results were observed in eyes receiving repeated DEX injections.

Conclusion: Intravitreal DEX injection treatment seems to be effective for improving BCVA and decreasing CRT in vitrectomized eyes with DME. This effect seemed to last for 6 months in most eyes, but maximized at 3 months. Patients with repeated injections often require injection before 6 months.

Keywords: Diabetic macular edema, DMÖ, dexamethasone implant, pars plana vitrectomy

Giriş

Diyabetik retinopati, gelişmiş toplumlarda en önemli körlük nedenlerinden birisidir.¹ Diyabetik retinopati bulunan hastalarda da sıklıkla diyabetik maküla ödemi (DMÖ) nedeniyle görme kaybı yaşanmaktadır.² DMÖ patogeneğinde birden fazla faktör rol oynamasına rağmen, ana mekanizmalardan birini pek çok mediatorün katılımı ile [vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktör (TNF)- α , MCP-1, interlökin (IL)- β] enflamatuvar yolak oluşturmaktadır.^{3,4} Bu nedenle DMÖ tedavisinde intravitreal kortikosteroidler sıklıkla gündeme gelmektedirler.^{5,6,7,8} İntravitreal deksametazon ve triamsinolon asetat DMÖ tedavisinde en sık kullanılan kortikosteroidlerdir.^{9,10}

Gelişen tedavilere rağmen, diyabetik hastalarda pars plana vitrektomi (PPV) cerrahisi hala gerekebilmektedir. En sık PPV sebepleri proliferatif diyabetik retinopatisine bağlı vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı, ve farmakolojik tedaviye dirençli DMÖ'dür.¹¹ PPV sonrasında da intravitreal anti-VEGF ve kortikosteroid enjeksiyonları sıklıkla gerekebilmektedir. Vitrektomize hastalarda uygulanan intravitreal ilaçların yarı-ömrünün ve etkinlik süresinin azaldığına yönelik yayınlar mevcuttur.¹²

Yavaş salınımlı intravitreal implantlar, göz içi uzun süreli ilaç etkisi amaçlanarak piyasaya giriş yapmışlardır.^{13,14} İntravitreal deksametazon implantları (Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, ABD) vitreus kavitesi içerisine enjekte edilebilecek şekilde geliştirilmiş ve DMÖ'de endikasyon almışlardır.¹⁵ İntravitreal deksametazon implant (DEX), 0,7 mg deksametazon ve poli (laktik asit-ko-glikolik asit)'in birleşiminden oluşmuş biyoparçalanabilir polimerdir ve vitreus kavitesine yavaşça dağılarak altı ay boyunca DEX salınımı sağlamaktadır.¹⁶ Bu yavaş salınım özelliği nedeni ile DEX uygulamasının vitrektomize gözlerde, diğer intravitreal tedavilere kıyasla daha az enjeksiyon gerektirebileceği fikri öne sürülmüştür.

Bu çalışmada, vitrektomize gözlerde DEX uygulamasının DMÖ tedavisinde etkinliği ve uzun dönem sonuçlarını bildirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya daha önceden Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde PPV cerrahisi geçirmiş ve cerrahi sonrasında Temmuz 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında DMÖ nedeni ile DEX enjeksiyonu yapılmış 18 yaş üzeri hastalar

dahil edilmiştir. Yerel Etik Kurulu'ndan (Numune EAH Etik Kurulu/E-19-2466) onay alınarak ve çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınarak yapılmıştır. Enjeksiyon sonrası en az 1 yıl takibi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hasta verilerinden yaş; cinsiyet; lateralite; daha önceden geçirmiş olduğu PPV cerrahi tarihi ve sebebi; DEX uygulama enjeksiyon sayısı; komplikasyonlar; uygulama öncesi ve sonrası 1, 3, 6. ayda kaydedilmiş en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB), ön segment muayene bulguları (özellikle lens durumu), fundus muayene bulguları, optik koherens tomografi (OKT) ile alınmış santral foveal kalınlık (SFK); eğer birden fazla DEX uygulaması yapılmışsa uygulamalar arası süre ve toplam takip süresi değerlendirilmiştir. Snellen eşeli ile alınmış EİDGK değerleri istatistiksel analiz yapılmadan önce ondalık sistemden minimum rezolüsyon açısının logaritmasına (logMAR) cinsine çevrilmiştir. OKT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile alınan santral foveal kalınlık ölçümleri cihazın otomatik aldığı değerler ile belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS yazılımı (sürüm 22,0, SPSS, Inc. Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Başlangıç ve diğer zaman noktaları arasındaki EİDGK, GİB ve SFK değerlerindeki değişimler için "Wilcoxon Signed-Rank Test" uygulandı. P değeri $< 0,05$ olan parametrelerdeki değişim anlamlı fark olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 11'i kadın olmak üzere 17 hastanın 17 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır. On altı göz (%94,1) psödo-fakikti. On üç göze (%76,5) DEX tedavisi öncesinde anti-VEGF tedavisi uygulanmıştı. Olguların hepsinde en son intravitreal anti-VEGF uygulaması ile DEX arası geçen süre en az 3 ay olup, ortalama olarak $5,2 \pm 4,6$ ay (3-16 ay) idi. On göze (%58,8) tek DEX uygulaması, 7 göze (%41,2) birden fazla DEX uygulaması yapıldı. Toplam 30 DEX uygulaması yapıldı. İlk DEX uygulaması öncesi ortalama $0,77 \pm 0,35$ logMAR olan EİDGK, sırasıyla 1, 3 ve 6. aylarda $0,64 \pm 0,33$ ($p = 0,007$), $0,68 \pm 0,08$ ($p = 0,009$) ve $0,66 \pm 0,36$ 'ya ($p = 0,016$) istatistiksel

anlamli olarak yükseldi. Tek doz DEX uygulanan, 6 aydan uzun ve 6 aydan kısa sürede DEX uygulaması gereken hastalar ayrı alt-gruplar içinde incelendiğinde final EİDGK'nin başlangıç EİDGK'ye göre her iki alt-grupta da benzer şekilde değiştiği görülmüştür ($p=0,719$). Yedi gözde (%41,1) 2 sıradan fazla EİDGK artışı elde edildi. SRK değeri DEX uygulaması öncesi 452 ± 97 μm olup tedavi sonrası sırasıyla 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla 310 ± 103 ($p=0,001$), 368 ± 140 ($p=0,004$), 375 ± 125 μm 'e ($p=0,041$) istatistiksel anlamli olarak azaldı. Tek doz DEX uygulanan, 6 aydan uzun ve 6 aydan kısa sürede DEX uygulaması gereken hastalar ayrı alt- gruplar içinde incelendiğinde final SRK'nin başlangıç SRK'ye göre her üç alt grupta da benzer şekilde değiştiği görülmüştür ($p=0,180$). Tek doz DEX uygulaması gereken olgularda SRK'daki azalmanın 6 ay boyunca korunduğu görüldü. Ortalama GİB değeri ilk DEX uygulaması ile $16\pm3,6$ mmHg'den sırasıyla 1, 3 ve 6. Aylarda $18,2\pm3,88$ ($p=0,027$), $18,8\pm1,8$ ($p=0,221$) ve $18,5\pm1,2$ mmHg ($p=0,285$) değerine yükseldi. İki göze antiglokoma damla başlanması gerekti (GİB>25 mmHg). Takip başlangıcında fakik olan tek olguya takip sırasında, bir kez DEX uygulamasından 10 ay sonra, nükleer katarakt gelişmesi nedeniyle katarakt ameliyatı uygulandı. Ek komplikasyon görülmedi. İlk enjeksiyon ile ikinci enjeksiyon arası ortalama 5 ay (4-27 ay) vardı. Tekrar enjeksiyon yapılan yedi gözün 5'inde (%71,4) 6 aydan kısa sürede ikinci doz DEX uygulaması gerekti.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri	
Hasta sayısı	17
Göz sayısı	17
Yaş (yıl)	60,7 $\pm$ 7,2 (aralık: 46-70)
Cinsiyet (K/E)	11:6
Takip süresi (ay)	21 $\pm$ 10,1 (aralık: 12-43)
PPV endikasyonu (n=17)	
• Proliferatif diyabetik retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı?	8 göz (%47,1)
• Epiretinal membran	7 göz (%41,2)
• Proliferatif diyabetik retinopatiye bağlı vitreus hemorajisi	2 göz (11,8)
PPV ile DEX uygulaması arasındaki ortalama süre (ay)	14 $\pm$ 23,1 ay (aralık: 3-81)
DEX öncesi anti-VEGF uygulanan göz sayısı	13 göz (%76,5)
DEX uygulaması ile son anti-VEGF arası ortalama süre (ay)	5,2 $\pm$ 4,6 ay (aralık: 3-16)
DEX öncesi lens durumu (n=17)	
• Fakik	1 göz (%5,9)
• Psödo fakik	16 göz (%94,1)
Enjeksiyon sayısı (n=30)	
• Tek enjeksiyon	10 göz (%58,9)
• İki enjeksiyon	3 göz (%17,6)
• Üç enjeksiyon	3 göz (%17,6)
• Beş enjeksiyon	1 göz (%5,9)
PPV: Pars plana vitrektomi, DEX: İntravitreal deksametazon implant	

Tartışma

PPV ameliyatı geçirmiş diyabetik gözlerde DMÖ tedavisinde kullanılacak ajanlar halen tartışmalıdır. Çalışmamızda, vitrektomize gözlerde tek DEX uygulaması ile olguların yarısından fazlasında (10/17 göz, %58,8) bazal değerlere göre 6 ay boyunca SRK'de azalma ve görmede artış sağlandığı görülmüştür. Olguların %30'unda 6 aydan önce enjeksiyon gerektiği, aynı zamanda ikinci DEX enjeksiyonu yapılan gözlerde de (7/17 göz, %41,2) tedaviye cevabın ilk DEX enjeksiyonuna sonuçlarına benzer olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlar daha önce yayınlanan sonuçlar ile uyumludur.

Vitrektomize gözlerde DEX uygulaması sonuçlarını inceleyen ilk çalışma olan, Boyer ve ark.¹⁷ yaptığı CHAMPLAIN çalışmasında, PPV geçirmiş 55 hastada yaptıkları prospektif, 26-haftalık takip içeren çalışmada DEX uygulamasının DMÖ tedavisinde etkili olduğu ve güvenlik profilinin kabul edilebilir olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada DEX etkisinin 1 haftada başladığını, maksimum etkinin 8. haftada görüldüğü belirtilmiştir. Shah ve ark.¹⁸ vitrektomize gözlerde DEX etkinliğinin ilk 1 ayda arttığını ve en az 3 ay sürdüğünü göstermişlerdir. Bizim de çalışmamızda benzer olarak ilk 1 ay maksimum etki saptanmış olup, hastaların büyük çoğunluğunda 3 aydan daha uzun süre DEX etkisi görülmüştür ve %58,8 hasta tek enjeksiyon ile tedavi edilmiştir.

İntravitreal ilaçların yarı ömürleri vitreusun varlığı ile ilişkilidir. Vitrektomi geçiren gözlerde intravitreal ilaç farmakokinetikini araştıran çalışmaların çoğu hayvan deneyleri sonuçlarına dayanmaktadır.¹² Vitrektomize gözlerde anti-VEGF yarı ömrünün daha kısa olduğu makak maymunlarının gözleri üzerinde yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir.^{19, 20} Tavşan gözlerinde yapılan çalışmalarda ranibizumab ve bevacizumab farmakokinetiklerinin vitrektomize ve non-vitrektomize gözler arasında farklı olmadığı bildirilmiştir.^{21,22} Chin ve ark.²³ vitrektomize gözlerde triamsinolon asetat klerensinin hızlandığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde subtenon enjeksiyon geçiren vitrektomize gözlerde triamsinolon asetat yarı ömrü daha kısa olduğu gösterilmiştir.²⁴ DEX ile ilgili yapılmış bir çalışmada Chang-Lin ve ark.¹⁶ vitrektomize ve non-vitrektomize tavşan gözleri karşılaştırıldığında, DEX farmakokinetik profilinin her iki grupta benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Hayvan çalışmaları, insan gözüyle benzer vitreus hacminin olmaması, hayvan çalışmalarında genellikle vitrektomi ile birlikte lensektomi de yapılması ve psödo faki modeli olmaması nedeniyle ilaç farmakokinetiği açısından fikir verse de kesin bilgi vermemektedir.²⁵ Yanyalı ve ark.²⁶ DMÖ nedeniyle bevacizumab uygulanan vitrektomize gözlerde anlamli klinik etki görülmediğini bildirmişlerdir. Ranibizumab ile ilgili çalışmalarda da DMÖ tedavisinde vitrektomize gözlerde normal gözlerle göre daha fazla enjeksiyon gerektiği fakat etkinlik açısından belirgin fark olmadığı belirtilmiştir.^{27,28} Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) grubu ortalama 3 yıl takip edilen hastalarda vitrektomize gözlerde ranibizumab ile olumlu sonuçlar alındığını bildirmişlerdir.²⁹ Bu çalışmada, yapılan enjeksiyon sayılarında iki grup arasında anlamli fark

olmadığı fakat tedavinin ilk yılında vitrektomize gözlerde klinik etkinin daha yavaş çıktığı ve daha fazla enjeksiyon gerektiği belirtilmiştir. Yavaş salınımlı bir ilaç olan DEX'in vitrektomize olan ve olmayan tavşan gözlerinde farmakokinetiğinin benzer olduğu bildirilmiştir. İnsan gözlerinde elde edilen sonuçlar yine anti-VEGF çalışmaları gibi çoğunluğu retrospektif verilerden elde edilmiştir.

DMÖ tedavisinde PPV geçirmeyen gözler ve vitrektomize gözler arasındaki DEX etkinliğinin karşılaştırılması, literatürde retrospektif veriler ile incelenmiştir. Medeiros ve ark.³⁰ hem vitrektomize hem de non-vitrektomize 24'er hasta içeren retrospektif incelemesinde iki grup arasında DEX etkinliğinin görme artışı ve SRK azalması açısından benzer olduğunu göstermiştir. Çevik ve ark.³¹ DMÖ tedavisinde DEX etkinliğinin vitrektomi geçiren ve geçirmeyen gözlerde benzer olduğunu bildirmiştir. Bastakis ve ark.³² dirençli DMÖ hastalarında vitrektomi geçirmiş olmanın DEX etkinliğinde olumsuz bir etkisinin olmadığını ve maksimum etkinin hem vitrektomize hem de non-vitrektomize gözlerde ilk 3 ay olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, kontrol grubunun bulunmaması, az sayıda hasta içermesidir. Vitrektomi geçiren ve geçirmeyen gözlerde DEX etkinliği karşılaştırılırken prospektif, randomize çalışmalar daha doğru sonuçlar sağlaması beklenmelidir. Bununla birlikte literatürde yer alan karşılaştırmalı retrospektif çalışmalar ve bu çalışmanın sonuçları vitrektomi geçiren DMÖ hastalarında DEX uygulamasının güvenle kullanılabileceği konusunda yol göstermektedir. Uzun süreli takip olması, geriye dönük verilerin iyi toplanması ve gerçek yaşamda karşılaşılan hasta verileri içermesi ise çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, daha önceden PPV geçirmiş DMÖ hastalarında DEX uygulaması etkin ve güvenli bir tedavidir. Uygulanan hastaların çoğunluğunda tek enjeksiyon ile uzun süreli görme artışı ve SRK'de azalma sağlanması ile GİB profilinin güvenli olması vitrektomize hastalarda ön planda düşünülmesi gereken bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Dirençli DMÖ olgularında etkinin daha kısa sürebileceği ve sık aralıklarla enjeksiyon gerekebileceği unutulmamalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu / E-19-2466

Hasta Onayı: Her katılımcıdan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Murat Hasanreisoglu, Şengül Özdek, Gökhan Güreli, Konsept: Hüseyin Baran Özdemir, Murat Hasanreisoglu, Dizayn: Hüseyin Baran Özdemir, Murat

Hasanreisoglu, Veri Toplama veya İşleme: Hüseyin Baran Özdemir, Murat Yüksel, Mestan Ertop, Murat Hasanreisoglu, Analiz veya Yorumlama: Hüseyin Baran Özdemir, Murat Hasanreisoglu, Literatür Arama: Hüseyin Baran Özdemir, Yazan: Hüseyin Baran Özdemir, Murat Hasanreisoglu

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet. 2010;376:124-136.
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye Vis (Lond). 2015;2:17.
- Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. Ophthalmology. 2015;122:1375-1394.
- Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. Middle East Afr J Ophthalmol. 2012;19:52-59.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med. 2015;372:1193-1203.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. Ophthalmology. 2016;123:1351-1359.
- Nurözler Tabakcı B, Ünlü N. Corticosteroid Treatment in Diabetic Macular Edema. Turk J Ophthalmol. 2017;47:156-160.
- Akıncioğlu D, Küçükevcilioğlu M, Durukan AH, Aykaş S, Ayyıldız Ö, Erdurman FC. Outcomes of Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Recalcitrant Diabetic Macular Edema. Turk J Ophthalmol. 2017;47:274-278.
- Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, Massin P. Intravitreal Corticosteroids in Diabetic Macular Edema: Pharmacokinetic Considerations. Retina. 2015;35:2440-2449.
- Lattanzio R, Cicinelli MV, Bandello F. Intravitreal Steroids in Diabetic Macular Edema. Dev Ophthalmol. 2017;60:78-90.
- Gupta V, Arevalo JF. Surgical management of diabetic retinopathy. Middle East Afr J Ophthalmol. 2013;20:283-292.
- Edington M, Connolly J, Chong NV. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13:1217-1224.
- 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.
- Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, Tolentino M, Gupta A, Duarte L, Madreperla S, Gonder J, Kapik B, Billman K, Kane FE; FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118:626-635.
- 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.
- Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, Welty D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:80-86.

17. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, Liu CC, Lou J, Whitcup SM; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31:915-923.
18. Shah AR, Xi M, Abbey AM, Yonekawa Y, Faia LJ, Hassan TS, Ruby AJ, Wolfe JD. Short-term Efficacy of Intravitreal Dexamethasone Implant in Vitrectomized Eyes with Recalcitrant Diabetic Macular Edema and Prior Anti-VEGF Therapy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11:183-187.
19. Niwa Y, Kakinoki M, Sawada T, Wang X, Ohji M. Ranibizumab and Aflibercept: Intraocular Pharmacokinetics and Their Effects on Aqueous VEGF Level in Vitrectomized and Nonvitrectomized Macaque Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6501-6505.
20. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Kawamura H, Ohji M. Effect of vitrectomy on aqueous VEGF concentration and pharmacokinetics of bevacizumab in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5877-5880.
21. Ahn J, Kim H, Woo SJ, Park JH, Park S, Hwang DJ, Park KH. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013;29:612-618.
22. Ahn SJ, Ahn J, Park S, Kim H, Hwang DJ, Park JH, Park JY, Chung JY, Park KH, Woo SJ. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:567-573.
23. Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina*. 2005;25:556-560.
24. Park HJ, Lee JE, Kim SI, Pak KY, Oum BS, Lee JS, Jung JH, Lee JE. Intravitreal pharmacokinetics after posterior subtenon triamcinolone acetonide injection in vitrectomized rabbit eyes. *Retina*. 2014;34:801-806.
25. Kerimoğlu H. Intravitreal Anti-VEGF Drug Injections in Vitrectomized Eyes. *Ret-Vit*. 2018;27:307-313.
26. Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, Nohutcu AF. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:124-126.
27. Koyanagi Y, Yoshida S, Kobayashi Y, Kubo Y, Yamaguchi M, Nakama T, Nakao S, Ikeda Y, Ohshima Y, Ishibashi T, Sonoda KH. Comparison of the Effectiveness of Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes. *Ophthalmologica*. 2016;236:67-73.
28. Chen YY, Chen PY, Chen FT, Chen YJ, Wang JK. Comparison of efficacy of intravitreal ranibizumab between non-vitrectomized and vitrectomized eyes with diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2018;38:293-299.
29. Bressler SB, Melia M, Glassman AR, Al­mukhtar T, Jampol LM, Shami M, Berger BB, Bressler NM; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser for Diabetic Macular Edema in Eyes with Vitrectomy before Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Retina*. 2015;35:2516-2528.
30. Medeiros MD, Alkabes M, Navarro R, Garcia-Arumi J, Mateo C, Corcostegui B. Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30:709-716.
31. Çevik SG, Yılmaz S, Çevik MT, Akalp FD, Avcı R. Comparison of the Effect of Intravitreal Dexamethasone Implant in Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol*. 2018;2018:1757494.
32. Bastakis GG, Dimopoulos D, Stavarakis A, Pappas G. Long-term efficacy and duration of action of dexamethasone implant, in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with persistent diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2019;33:411-418.