

## Update Diabetic Macular Edema Management

อาจารย์นายแพทย์ไพบูลย์ บวรวัฒนดิลก

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

“ภาวะจุดภาพชัดจอตาบวมจากเบาหวานขึ้นจอตา หรือ diabetic macular edema (DME) เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การมองเห็นลดลงในผู้ป่วยเบาหวานขึ้นจอตาหรือ diabetic retinopathy (DR) ในอดีตพบว่า การยิงเลเซอร์ focal และหรือ grid macular photocoagulation ซึ่งได้ทำการศึกษาโดย Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) เป็นการรักษาเพียงอย่างเดียวที่สามารถทำได้ ซึ่งผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจ แต่ในปัจจุบันแนวทางในการรักษา DME เปลี่ยนแปลงไปมาก อาจเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะ DME ต่อไปในอนาคต”

Diabetic macular edema (DME) คือภาวะที่เกิดจอตาบวมภายใน macular หรือภายใน 2 disc diameter จากจุดศูนย์กลางของ fovea ซึ่งมีผลทำให้เกิดการสูญเสียการมองเห็น, DME สามารถพบได้ 2 ลักษณะคือ focal หรือ diffuse macular edema<sup>1-2</sup> focal macular edema เป็นการบวมของ macular ที่เกิดจากการรั่วของ fluid ที่มักจะสัมพันธ์กับ microaneurysms อาจพบลักษณะของ circinate ring ซึ่งเกิดจากการรั่วของ plasma lipoproteins ไปสะสมในชั้น outer และ inner plexiform ของจอตา ส่วน diffuse macular edema เกิดจากการเสีย permeability ของ inner blood retinal barrier เป็นบริเวณกว้างร่วมกับมีการรั่วของ fluid จนเกิดการบวมของ macular เป็นบริเวณกว้าง โดยการรั่วของ fluid อาจเกิดจาก microaneurysms หรือ intraretinal microvascular abnormality (IRMA)<sup>3-4</sup>

DME สามารถพบได้ในทุกระยะของ diabetic retinopathy (DR) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการสูญเสียการมองเห็น โดยพบว่า DME จะสัมพันธ์กับระยะหรือความรุนแรงของ DR<sup>5</sup> ใน mild nonproliferative diabetic retinopathy (mild NPDR) จะพบ DME ประมาณ 3%, moderate to severe diabetic retinopathy (moderate to severe NPDR) พบประมาณ 40% และ proliferative diabetic retinopathy (PDR) พบประมาณ 71%

พยาธิสภาพของการเกิด DME ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจนว่าเกิดจากสาเหตุใด แต่เชื่อว่าอาจเกิดจากหลายปัจจัยหรือหลายขบวนการร่วมกัน<sup>6</sup> ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในเส้นเลือดของจอตาในภาวะ hyperglycemia โดยพบลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดคือมีการสูญเสียของ intramural pericytes, capillary basement membrane มีการหนาตัวขึ้น และมีการเกิด microaneurysms ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้เกิดภาวะ hypoxia ต่อจอตา กระตุ้นให้เกิดการหลั่งสาร protein kinase C (PKC) และ vascular endothelial growth factor (VEGF) มีรายงานพบว่าระดับของ VEGF มีความเกี่ยวข้องกับการเกิด DME และการศึกษาทาง histology พบว่ามี VEGF ปริมาณสูงใน DME ซึ่งทั้ง PKC และ VEGF เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการเสีย permeability ของเส้นเลือด<sup>7-9</sup> จนเกิดการรั่วของ fluid เข้ามาอยู่ในจอตา โดยเฉพาะ VEGF จะมีบทบาทที่สำคัญในการทำให้เกิดการเสีย permeability ของเส้นเลือดโดยเฉพาะ VEGF-A<sup>10</sup> ซึ่ง VEGF-A สามารถพบได้หลาย isoforms เช่น 121, 145, 165, 183, 189 และ isoforms 206 ซึ่งล้วนเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการเสีย permeability ของเส้นเลือด

ในการวินิจฉัย DME นั้นควรได้รับการตรวจโดย fundus biomicroscopic lens ซึ่งมี stereopsis และ magnification ที่ดีไม่แนะนำให้ตรวจโดยใช้ indirect ophthalmoscope เพราะ stereopsis และ magnification ไม่ดีพอในการประเมินภาวะ DME, optical coherence tomography (OCT) เป็นการตรวจที่ non-invasive ใช้ในการวินิจฉัย DME ได้ดี พบว่า OCT สามารถนำมาใช้ในการวางแผนการรักษาหรือติดตามประเมินผลหลังการรักษา ลักษณะที่พบใน DME จาก OCT สามารถพบได้ประมาณ 4 ลักษณะ<sup>11</sup> คือ diffuse retinal thickening, cystoids macular edema, serous retinal detachment และ vitreomacular interface

### การรักษา Diabetic Macular Edema

DME เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การมองเห็นลดลงในผู้ป่วย DR ในอดีตพบว่าการยิงเลเซอร์ focal และหรือ grid macular photocoagulation ซึ่งได้ทำการศึกษาโดย Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) เป็นการรักษาเพียงอย่างเดียวที่สามารถทำได้ ซึ่งผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจ แต่ในปัจจุบันแนวทางในการรักษา DME เปลี่ยนแปลงไปมาก อาจเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะ DME ต่อกันในอนาคต การรักษาที่เคยมีทั้งหมดตั้งแต่ในอดีตจนถึงปัจจุบันนั้น ประกอบด้วยการยิงเลเซอร์ focal และ grid macular photocoagulation, pars plana vitrectomy (PPV), การฉีดสเตียรอยด์ และการฉีด vascular endothelial growth factor inhibitors (VEGF-inhibitors) ซึ่งการรักษาแต่ละวิธีมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

### Focal and Grid laser photocoagulation

ETDRS<sup>12-15</sup> ได้สร้างแนวทางในการรักษา DME ไว้ ซึ่งเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานในการรักษา DME มาตั้งแต่ในอดีตจนถึงปัจจุบัน โดย ETDRS ทำการ

ศึกษาผลของ laser photocoagulation ในผู้ป่วย DME, DR และการได้รับ aspirin ว่ามีผลต่อการดำเนินโรคหรือไม่ ซึ่งพบว่าการรักษาด้วย focal photocoagulation ใน DME สามารถลดอัตราการเกิด moderate visual loss (MVL) ได้มากกว่า 50% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี retinal thickening ใน 500 microns จากจุดศูนย์กลางของ fovea, hard exudate ภายใน 500 microns จากจุดศูนย์กลางของ fovea ร่วมกับมี retinal edema ใกล้กับบริเวณที่พบ hard exudates และกลุ่มที่มี retinal edema ขนาด 1 disc area โดยมีส่วนใดส่วนหนึ่งอยู่ภายใน 1 disc diameter จากจุดศูนย์กลางของ fovea, โดยลักษณะดังกล่าว ETDRS ได้ให้คำจำกัดความว่า *clinically significant macular edema (CSME)* ซึ่งเป็นมาตรฐานในการรักษา DME มาจนถึงปัจจุบัน

เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CSME ควรจะได้รับการรักษาด้วย focal และหรือ grid laser photocoagulation โดย focal laser คือการยิงในบริเวณที่มีจอตาบวมสัมพันธ์กับ microaneurysms ในช่วงระยะ 500-3,000 microns จากจุดศูนย์กลางของ fovea สำหรับ diffuse edema ให้ยิงแบบ grid laser ในบริเวณที่มีจอตาบวมโดยยิงจุดเว้นจุดและ light burns หลังติดตามการรักษา ถ้ายังพบว่ามีจอตาบวมที่จุดศูนย์กลางของ fovea และการมองเห็นแยกว่า 20/40 อาจพิจารณาทำการยิง focal laser บน microaneurysms ที่อยู่ภายใน 300-500 microns จากจุดศูนย์กลางของ fovea.

ความริบควนในการให้การรักษาด้วย focal หรือ grid laser นั้น อาจพิจารณาโดยขึ้นอยู่กับลักษณะของ CSME เช่นถ้าพบว่ามี retinal thickening ภายใน 500 microns จากจุดศูนย์กลางของ fovea ในกลุ่มนี้พบว่า จะมีความเสี่ยงสูงที่จะสูญเสียการมองเห็น โดยเฉพาะถ้ามีการบวมของจุดศูนย์กลาง fovea ด้วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาทันที<sup>15</sup> ในกลุ่มที่พบว่ามี hard exudates ภายใน 500 microns จากจุดศูนย์กลางของ fovea ร่วมกับมี retinal edema ใกล้กับบริเวณที่ติดกับ hard exudates

พบว่ามีความเสี่ยงน้อยกว่า ในการรักษาอาจจะต้องพิจารณาระดับการมองเห็นของผู้ป่วยร่วมด้วย ถ้าการมองเห็นยังดีอยู่ อาจพิจารณาติดตามเป็นระยะๆ ส่วนในกลุ่มที่พบว่ามีความเสี่ยงน้อยกว่า ขนาด 1 disc area โดยมีบางส่วนอยู่ภายใน 1 disc diameter จากจุดศูนย์กลางของ fovea พบว่ามีความเสี่ยงในการสูญเสียการมองเห็นน้อยกว่า ถ้าพบว่าระดับการมองเห็นยังดีอยู่ ควรติดตามผู้ป่วยเป็นระยะๆ

### Pars Plana Vitrectomy (PPV)

จากการศึกษาของ ETDRS<sup>14,16-17</sup> พบว่าการทำ focal และหรือ grid laser photocoagulation มีเพียง 3% จะมีการมองเห็นที่ดีขึ้น ในขณะที่ 25% การมองเห็นจะลดลง แต่รายงานการวิจัยในระยะหลังพบว่า focal และหรือ grid laser photocoagulation ใน DME สามารถทำให้การมองเห็นดีขึ้นประมาณ 7-31%<sup>2,18-20</sup> จึงได้มีการศึกษาหาสาเหตุของการสูญเสียการมองเห็น พบว่า vitreous อาจมีผลต่อการเกิด DME มีรายงานการศึกษาพบว่า posterior hyaloids เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด DME ซึ่งจะพบมากขึ้นถ้ายังไม่มี posterior vitreous detachment<sup>21-23</sup> รวมทั้งยังพบว่า vitreous traction<sup>24</sup> ก็เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด macular edema มีรายงานการทำ PPV ใน DME มาตั้งแต่ปี 1992<sup>25</sup> บทบาทของ vitreous และการทำ PPV จึงได้มีการศึกษามากขึ้นในการรักษา DME

สมมุติฐานที่ทำให้การมองเห็นดีขึ้นสำหรับการทำ PPV ใน DME เชื่อว่าเป็นผลมาจากการลดการดึงรั้งที่ macular และทำให้เกิด oxygen supply มากขึ้น ในการทำ PPV นั้นสามารถทำได้ทั้ง PPV with posterior vitreous detachment, with or without internal limiting membrane (ILM) peeling โดยพบว่าสามารถเพิ่มการมองเห็นให้ดีขึ้นได้ 25 และสามารถลดการบวมของ macular โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีลักษณะ chronic macular edema หรือในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเลเซอร์<sup>26-27</sup>

การทำ PPV with ILM peeling เมื่อเปรียบเทียบกับการทำ grid laser photocoagulation พบว่า การทำ PPV with ILM peeling จะได้ผลดีกว่าในแง่ของการลดบวม macular แต่พบว่าทั้งสองวิธีมีการเพิ่มขึ้นของการมองเห็นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ<sup>28-29</sup>

กล่าวโดยรวมแล้วพบว่าการทำ PPV ใน DME มักจะได้ผลดีในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเลเซอร์ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี posterior hyaloids traction ต่อ macular

### Intravitreal Triamcinolone Acetonide injection (IVTA)

เป็นที่ทราบกันดีว่า focal และหรือ grid laser photocoagulation สามารถลดการสูญเสียการมองเห็นใน DME ได้ แต่ข้อจำกัดของการยิงเลเซอร์ในการรักษา DME คือไม่สามารถทำให้การมองเห็นดีขึ้นได้อย่างน่าพอใจ ซึ่งอาจเป็นผลข้างเคียงจากการยิงเลเซอร์ เช่น ทำให้เกิด foveal burns, visual field defects, retinal fibrosis และ laser scars<sup>30</sup> โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี diffuse macular edema ที่จำเป็นต้องใช้จำนวนการยิงเลเซอร์มาก ส่วนการทำ PPV นั้นมีประโยชน์ใน DME ที่พบว่ามีการดึงรั้งของ posterior vitreous บริเวณ macular แต่ทั้ง focal และ grid laser photocoagulation และ PPV ไม่สามารถทำให้การมองเห็นดีขึ้นเป็นที่น่าพอใจ triamcinolone acetonide จึงเข้ามามีบทบาทในการให้การรักษา DME มากขึ้น

ดังที่ได้กล่าวมาว่าสาเหตุของการเสีย permeability ของเส้นเลือดจะเกี่ยวข้องกับ PKC และ VEGF ที่เป็นสาเหตุสำคัญทำให้เกิดการรั่วของ fluid จนเกิด macular edema ดังนั้น corticosteroid น่าจะมีผลทำให้ลดการเสีย permeability ของ blood retinal barrier โดยผลของ corticosteroid ทำให้เกิดการ down regulation ของ VEGF<sup>31-32</sup> จึงได้มีการนำ triamcinolone acetonide มาใช้ในการรักษา DME ซึ่งสามารถให้การรักษาได้

หลายวิธีเช่น sub-tenon injection หรือ intravitreal injection. วิธี sub-tenon injection เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี intravitreal injection พบว่าวิธี sub-tenon injection จะมีประสิทธิภาพน้อยกว่าในแง่ของการซึมผ่านเข้าไปในตา และเวลาที่อยู่ในตาสั้นกว่าวิธี intravitreal injection<sup>33</sup> มีการศึกษาเกี่ยวกับ IVTA พบว่าเกือบทุกรายงานสามารถลด macular edema และสามารถทำให้การมองเห็นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการยิงเลเซอร์<sup>34-35</sup> โดยบางรายงานพบว่า IVTA น่าจะเป็น primary treatment ใน DME<sup>36</sup>

การใช้ triamcinolone acetonide ขนาด 4 mg /0.1 ml ฉีดเข้าไปใน vitreous เป็นขนาดที่นิยมใช้มากที่สุด มีการศึกษาการใช้ขนาด 2, 6 และ 8 มก. พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องการมองเห็น, central foveal thickness (CFT) และภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ triamcinolone acetonide อาจจะเริ่มตั้งแต่ประมาณ 1 สัปดาห์และผลของยาจะอยู่ประมาณ 3-9 เดือน<sup>37</sup> หลังจากนั้นพบว่าจะเริ่มมีการลดลงของระดับการมองเห็น ส่วน CFT อาจยังเท่าเดิมหรือเพิ่มมากขึ้น การฉีด IVTA ซ้ำพบว่าผลในการลด macular edema และการเพิ่มของระดับการมองเห็น จะมีการตอบสนองน้อยกว่าการฉีด IVTA ในครั้งแรก<sup>38</sup> การศึกษาเกี่ยวกับการฉีด IVTA ร่วมกับ grid macular photocoagulation พบว่าได้ผลดี<sup>39</sup> แต่จากการศึกษาระยะยาวถึงภาวะแทรกซ้อนจากการฉีด IVTA พบว่ามีการเพิ่มของความดันตา (IOP) ประมาณ 30-40%, มีการเกิดต้อกระจก (cataract) มากกว่า 50% จึงอาจได้ข้อสรุปว่าการฉีด IVTA อาจไม่มีความคุ้มค่ากับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ทำให้ IVTA ไม่ได้รับความนิยมในปัจจุบัน

### Vascular Endothelial Growth Factor inhibitors (VEGF-inhibitors)

VEGF-inhibitors ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนั้นมีอยู่ 3 ชนิดคือ bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), pegaptanib sodium (Macugen<sup>®</sup>) และ ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>) โดย

bevacizumab ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา colon cancer แต่ไม่ได้รับรองให้ใช้ทางตา, ส่วน pegaptanib sodium และ ranibizumab ได้รับการรับรองให้ใช้ในโรคทางตา โดย VEGF-inhibitors ทั้ง 3 ชนิดได้มีการศึกษาในการใช้รักษาโรคเกี่ยวกับทางตาหลายโรคเช่น aged-related macular degeneration (AMD), macular edema จาก retinal vein occlusion, cystic macular edema (CME) หรือ neovascular glaucoma (NVG)

ในส่วนของ DME มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ VEGF-inhibitors ในการรักษา DME ซึ่งส่วนใหญ่พบว่าผลในการรักษาดีขึ้นทั้งการเพิ่มระดับการมองเห็นและลดการบวมของ macular มีรายงานการศึกษาโดยใช้ bevacizumab ขนาด 1.25 มก. เปรียบเทียบกับการทำเลเซอร์<sup>20,40</sup> พบว่าที่ 24 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับการฉีด bevacizumab อย่างเดียว มีการเพิ่มของการมองเห็นดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Ranibizumab ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้สามารถใช้รักษา DME มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ ranibizumab ในการรักษา DME หลายงานวิจัยโดยเปรียบเทียบระหว่างการฉีด ranibizumab ขนาด 0.5 มก. เข้าลูกตาอย่างเดียว, ranibizumab ขนาด 0.5 มก. ฉีดเข้าลูกตาพร้อมกับยิงเลเซอร์และการยิงเลเซอร์อย่างเดียว<sup>2,41-43</sup> พบว่าในกลุ่มที่ฉีด ranibizumab อย่างเดียวมีการมองเห็นที่ดีขึ้นและ CFT ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ฉีด ranibizumab ร่วมกับการยิงเลเซอร์หรือกลุ่มที่ยิงเลเซอร์อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระยะเวลา 6, 12, 24 และ 36 เดือน

VEGF-inhibitors ตัวอื่นๆ เช่น aflibercept ซึ่งเป็น VEGF-inhibitors ตัวใหม่ มีการศึกษาเปรียบเทียบโดยการฉีด aflibercept ในขนาดและจำนวนครั้งที่ฉีดต่างๆ กัน เปรียบเทียบกับการยิงเลเซอร์อย่างเดียวพบว่าที่ 6 และ 12 เดือน ในกลุ่มที่ฉีด aflibercept มีการเพิ่มขึ้นของการมองเห็นและ CFT ลดลงเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการยิงเลเซอร์อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่ม aflibercept ขนาดต่างๆ ไม่พบว่ามีความแตกต่างกัน<sup>44-45</sup>

การรักษาอื่นๆ เช่น protein kinase C beta inhibitors (ruboxistaurin mesylate) ในรูปแบบการกิน มีการศึกษาเกี่ยวกับ protein kinase C beta inhibitors ในผู้ป่วย DR โดยให้กินขนาด 8<sup>16</sup> และ 32 มก.ต่อวัน พบว่าไม่มีความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงของ DR หรือโอกาสการเกิด DME หรือการลดการยิงเลเซอร์<sup>46-47</sup>

สเตียรอยด์ตัวอื่นๆ เช่น sustained-release intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex<sup>®</sup>) คือ สเตียรอยด์ที่ฉีดเข้าไปในตาในรูปแบบ solid state มีการศึกษาถึงผลข้างเคียงของ Ozurdex<sup>®</sup> พบว่ามีอาการข้างเคียงจากฤทธิ์ของยาค่อนข้างต่ำ<sup>48</sup> และผลการรักษาอื่นๆ พบว่า Ozurdex<sup>®</sup> ขนาด 700 มก. สามารถเพิ่มระดับการมองเห็น มีการลดลงของ CFT และ fluorescein leakage ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>49-50</sup>

## สรุป

DME เป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียการมองเห็นในประเทศที่พัฒนาแล้ว ETDRS ได้ทำการศึกษาผลของการยิงเลเซอร์ในผู้ป่วย DME ซึ่งเป็นการศึกษาที่ได้รับการยอมรับตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันและพบว่าการทำ focal และหรือ grid laser photocoagulation สามารถลดอัตราการสูญเสียการมองเห็นได้แต่ยังมีข้อจำกัดในการที่จะทำให้ระดับสายตาของผู้ป่วยดีขึ้น แต่ focal และหรือ grid laser photocoagulation ยังคงเป็นวิธีที่ใช้ในการรักษา DME มาจนถึงปัจจุบัน

แต่ในปัจจุบันแนวทางการรักษาอื่นเข้ามามีบทบาทมากขึ้น เช่นการใช้สเตียรอยด์ ฉีดเข้าไปในตา หรือ IVTA สามารถให้การรักษาผู้ป่วย DME ได้ดีแต่ผลข้างเคียงกลับพบว่ามีมาก ไม่คุ้มต่อการรักษาและผลของการรักษาทำให้การมองเห็นดีขึ้นชั่วคราวเท่านั้น จึงไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน การใช้ sustained-release intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex<sup>®</sup>) สามารถ

ทำให้การมองเห็นของผู้ป่วยดีขึ้นในระยะยาวกว่า รวมทั้งลด CFT และ fluorescein leakage ได้ดีแต่อาจต้องรอผลการรักษาอีกระยะยาว

สำหรับ VEGF-inhibitors ในปัจจุบันเป็นที่นิยมมากขึ้นเนื่องจากผลข้างเคียงของยามีค่อนข้างต่ำและผลการรักษาพบว่าส่วนใหญ่ทำให้การมองเห็นของผู้ป่วยดีขึ้นในระยะยาว ส่วนวิธีการรักษาอื่นๆ ที่มีความพยายามใช้ในการรักษา DME เช่น protein kinase C beta inhibitors พบว่าไม่สามารถลดการดำเนินโรคของทั้ง DR และการเกิด DME

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าแนวทางการรักษา DME มีมากมายหลายวิธีแตกต่างกันไปซึ่งแต่ละวิธีอาจมีข้อจำกัดในบางกรณี ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องพิจารณาผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป ว่าเหมาะสมที่จะเลือกใช้วิธีไหนที่ดีที่สุดในการรักษา DME

## เอกสารอ้างอิง

1. Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology* 1986;93:989-97.
2. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118:615-25.
3. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-17.
4. Ferris FL III, Patz A. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28 (suppl):452-61.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.

6. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
7. Xia P, Inoguchi T, Kerm T, et al. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes* 1994;43:1122-29.
8. Xia P, Aiello LP, Ishii H, et al. Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *J Clin Invest* 1996;98:2018-26.
9. Mathews MK, Merges C, McLeod DS et al. Vascular endothelial growth factor and vascular permeability changes in human diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2729-41.
10. Murata T, Ishibashi T, Khalil A, et al. Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res* 1995;27:48-52.
11. Kim, N. R., Kim, Y. J., Chin, H. S., & Moon, Y. S. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular oedema: prediction of visual outcome after focal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2009;93:901-5.
12. Early treatment diabetic retinopathy study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report no.1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:265-72.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987;94:761-74.
15. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. ETDRS Report Number 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 12. *Ophthalmology* 1991;98:823-33.
17. Patz A, Smith RE. The ETDRS and Diabetes 2000. *Ophthalmology* 1991;98(suppl.5):739-40.
18. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, 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.
19. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, et al. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina* 2008; 28:919-30.
20. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117:1078-86.
21. Roldan M, Serrano JM. Macular edema and vitreous detachment. *Ann Ophthalmol* 1989;21:141-58.

22. Nasrallah Fp, Jalkh AE, vanCoppenhole F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988;95:1335-39.
23. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation. *Am J Ophthalmol* 2003;135:116-18.
24. Watanabe M, Oshima Y, Emi K. Optical cross-sectional observation of resolved diabetic macular edema associated with vitreomacular separation. *Am J Ophthalmol* 2000;129:264-67.
25. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Compo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;1992:753-59.
26. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122(2):258-60.
27. Recchia FM, Ruby AJ, Carvalho Recchia CA. Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):447-54.
28. Hans H, Anne B, Manuela M, et al. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Internal limiting membrane delamination vs posterior hyaloid removal. A prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(7):997-1008.
29. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139(5):795-801.
30. Lovestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema-complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:667-71.
31. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y ando N, Handa JT, de Juan E Jr. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1155-59.
32. Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 2005;80:249-58.
33. McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, Chandler D, Machemer R. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-88.
34. Jonas J, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-27.
35. Martidis A, Duker J, Greenberg P, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-27.
36. Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkilic K, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection as primary treatment for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:543-49.
37. Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA, et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;138:158-60.
38. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF, et al. Repeated intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005;89:122.

39. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three month efficacy and safety. *Ophthalmology* 2004;111(11):2044-49.
40. Michaelides M, Fraser-Bell S, Hamilton R, et al. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): report 1. *Retina* 2010;30:781-86.
41. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-51.
42. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-81.
43. Mitchell P, RESTORE extension study group. 2-Year safety and efficacy outcome of ranibizumab 0.5 mg in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (DME): an interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2013;120(10):2004-12
44. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:1819-26.
45. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:1658-65.
46. PKC-DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125:318-24.
47. PKC-DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:2221-30.
48. Haller JA, Dugel P, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina* 2009;29(1):46-51.
49. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289-96.
50. Elena P, Anna RV, Roberto M, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema *Clin Ophthalmol* 2013;7:1423-28.