

Diabetic Macular Edema Management

อาจารย์นายแพทย์ไพบูลย์ บวรวัฒนดิลก
ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

โรคเบาหวานจอประสาทตา เป็นสาเหตุตาบอดที่สำคัญ โดยเฉพาะจากภาวะ *diabetic macular edema (DME)* ซึ่งในปัจจุบันมีวิธีการรักษาที่ได้ผลดี นอกจากการยิงเลเซอร์ เช่น การใช้ *intravitreal triamcinolone acetonide injection (IVTA)* หรือการทำ *vitrectomy* เป็นต้น

Diabetic macular edema (DME) คือภาวะจอประสาทตาบวมใน diabetic retinopathy ที่ บริเวณ posterior pole หรือ macular ภายใน 2 discs diameter จาก center ของ macular ซึ่งจะมีผลต่อ visual acuity

DME จะพบได้ 2 ลักษณะคือ focal และ diffuse retinal thickening¹, focal macular edema เป็นบริเวณที่เกิด leakage ของ fluid มักจะ associate กับ microaneurysm อาจพบลักษณะ ring of hard exudation (circinate ring) ซึ่ง hard exudates เหล่านี้เกิดจาก plasma lipoproteins โดยจะสะสมในชั้น outer และ inner plexiform layers, ส่วน diffuse macular edema มักจะเกิดจากบริเวณที่มี retinal capillary abnormality เป็นบริเวณกว้าง ร่วมกับมี leakage ของ fluid จนเกิด retinal edema

DME สามารถพบได้ในทุก stage ของ diabetic retinopathy, ซึ่ง DME เป็นสาเหตุหลักในการทำให้เกิด visual impairment ในเบาหวานขึ้นจอประสาทตา โดยพบว่าจะสัมพันธ์กับ stage ของ diabetic retinopathy, ใน mild NPDR จะพบประมาณ 3%, moderate to severe NPDR พบประมาณ 40% และ PDR พบประมาณ 71% ถ้าคำนึงถึงระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวานและชนิดของโรคเบาหวานแล้ว ผู้ป่วยในกลุ่ม insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) พบว่า ถ้าระยะเวลาการเป็นเบาหวานตั้งแต่ 10

ปีขึ้นไป จะมีอุบัติการณ์ DME 7-10% ถ้าเป็นมานานกว่า 20 ปี จะมีอุบัติการณ์ของ DME 20-30%, ในผู้ป่วยกลุ่ม IDDM ที่เป็นน้อยกว่า 8 ปี มักไม่ค่อยพบ DME ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) จะพบว่า DME นอกจากสัมพันธ์กับระยะเวลาในการเป็นเบาหวานแล้ว ยังสัมพันธ์กับการใช้ insulin ด้วย ใน NIDDM ที่ได้รับ insulin ถ้าเป็นมาระยะเวลา 10 ปีขึ้นไป จะพบอุบัติการณ์ของ DME 10% ขณะที่ในกลุ่มที่เป็นมานานกว่า 20 ปี จะพบอุบัติการณ์ 30-35%, ส่วนผู้ป่วย NIDDM ที่ไม่ได้รับ insulin จะพบ DME 5% ถ้าเป็นมานานกว่า 10 ปี และพบ DME 15% ถ้าเป็นเบาหวานมานานกว่า 20 ปี²

Pathophysiology

DME เป็นผลมาจาก retinal microvascular change ซึ่งมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของ retinal vascular permeability จนเกิดการ leakage ของ fluid เข้ามาอยู่ใน retina, histology ของ microvascular change พบว่ามีการ loss ของ intramural pericytes, capillary basement membrane thickening และ microaneurysms formation โดย focal retinal thickening มักเกิดจากการ leakage จาก microaneurysms, diffuse retinal thickening มักเกิดจากการที่มี gen-

eralize breakdown ของ inner blood retinal barrier ต่าง ๆ เช่น microaneurysms, intraretinal microvascular abnormality (IRMA)^{3,4}

Pathogenesis ของการเกิด DME ยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน แต่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ protein kinase C (PKC) และ vascular endothelial growth factor (VEGF) โดยมีบทบาทสำคัญที่มีผลทำให้เกิด increase vascular permeability^{5,6,7}

ขบวนการในการทำให้เกิด retinal edema ขึ้นกับความสมดุลระหว่าง capillary vascular hydrostatic force, oncotic pressure gradients ระหว่าง plasma และ surrounding tissue, การเพิ่มของ intravascular หรือ intracapillary hydrostatic forces จะทำให้ fluid เข้าสู่ surrounding tissue, oncotic pressure gradients จะขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงของ plasma protein-levels โดยจะเป็นสิ่งที่บ่งชี้ว่าแนวโน้มของ intravascular fluid จะเข้าหรือออกจากเส้นเลือด

Hard exudates เป็นสิ่งที่ตรวจพบได้บ่อยใน DME แต่ถึงอย่างไรก็ตาม การพบ hard exudate เพียงอย่างเดียว ยังไม่เพียงพอในการวินิจฉัย DME, hard exudate เกิดจากการสะสมของ lipoprotein มักพบในชั้น inner และ outer plexiform layers, subretinal accumulation ของ hard exudate อาจพบได้ ซึ่งมักทำให้เกิด RPE damage หรือ RPE metaplasia จนเกิด subretinal fibrosis, hard exudate มักพบสัมพันธ์กับ focal DME มากกว่า diffuse DME

Management

ในการวินิจฉัย DME นั้น ควรจะได้รับการตรวจโดย fundus biomicroscopic lens ซึ่งมี stereopsis และ magnification ที่ดี, ไม่แนะนำให้ตรวจโดยใช้ indirect ophthalmoscope เพราะ stereopsis และ magnification ไม่ดีพอในการประเมิน retinal edema

การดูแลและให้การรักษาผู้ป่วย diabetic mellitus ควรให้การรักษาครอบคลุม systemic disease เช่น diabetic, hypertensive control และ lipid control ซึ่งพบว่าสามารถลด progression ของ diabetic retinopathy

ภาวะ DME ตั้งแต่ในอดีตจนถึงปัจจุบัน พบว่าการยิง laser focal หรือ grid macular photocoagulation จากการศึกษ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) สามารถให้การรักษา DME ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ แต่ในปัจจุบันแนวทางในการรักษา DME มีหลากหลายวิธี ซึ่งอาจเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษา DME เช่น

- Pars plana vitrectomy
- Intravitreal triamcinolone acetonide injection
- Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)

Laser treatment for diabetic macular edema

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) ได้สร้างแนวทางในการให้การรักษา DME ไว้ ซึ่งเป็นแนวทางมาตรฐานที่ใช้ในการรักษา มาตั้งแต่ในอดีตจนถึงปัจจุบัน โดยทำการศึกษแบบ randomized, prospective, multicenter clinical trial เพื่อศึกษาผลของ laser photocoagulation และการได้รับ aspirin โดยวัด outcome คือ moderate visual loss (MVL) เปรียบเทียบกับ baseline visual acuity ทำการศึกษาในผู้ป่วย 3,711 ราย ซึ่งมีความรุนแรงของ diabetic retinopathy ตั้งแต่ mild NPDR ถึง non high-risk PDR (non high-risk PDR define by Diabetic Retinopathy Study) with or without DME ทำการศึกษตั้งแต่ปี 1979 - 1989 ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะผลการศึกษาในส่วนของการรักษา DME

ETDRS พบว่าการรักษาด้วย focal photocoagulation ใน DME สามารถลดอัตราการเกิด MVL ได้มากกว่า 50% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี

- Retinal thickening ใน 500 microns จาก center ของ macular
- Hard exudate ภายใน 500 microns จาก center ของ macular ร่วมกับการมี retinal edema ใกล้กับบริเวณที่พบ hard exudate
- Retinal edema ขนาด 1 disc area โดยมีส่วนใดส่วนหนึ่งอยู่ภายใน 1 disc diameter จาก center ของ macular

โดยลักษณะดังกล่าว ETDRS ได้ให้คำจำกัดความว่า *clinically significant macular edema (CSME)*^{8,9} ซึ่งเป็นมาตรฐานในการให้การรักษา DME จนถึงปัจจุบัน เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CSME ควรจะได้รับการรักษาด้วย laser photocoagulation, สำหรับ focal leakage ควรใช้ green - yellow wavelength ซึ่งจะ absorb ได้ดีโดยเลือดใน microaneurysm, สำหรับบริเวณที่มี focal leakage จาก microaneurysm ในช่วงระหว่าง 500-3,000 microns จาก center ของ macular ควรได้รับการรักษาทุกจุดที่มี retinal edema, ส่วนบริเวณภายใน 500 microns จาก fovea ถ้าพบว่ามี macular edema และมี visual acuity แย่กว่า 20/40 ควรพิจารณาใช้ focal laser ในบริเวณนี้ โดยยิงบริเวณตั้งแต่ 300-500 microns จาก fovea กำหนด parameter คือ 50 - 100 microns spot, 0.1 second ยิงจนเกิด whiten or darken ของ microaneurysms ควรหลีกเลี่ยง blue wavelength เนื่องจากจะ absorb ได้ดีโดย macular xanthophyl, สำหรับ diffuse leakage การยิงแบบ grid pattern ให้ทำบริเวณที่มี macular edema โดย green-yellow wavelength ห่างจาก center ของ macular 500

microns และ temporal ต่อ optic disc 500 microns กำหนด parameter 50-100 microns spot size, 0.1 second และระยะห่างระหว่าง spot ประมาณ 1 spot size (one burn width apart)^{8,9,10}

สำหรับระยะเวลาในการให้การรักษา focal หรือ grid laser นั้น ขึ้นอยู่กับลักษณะของ CSME เช่น ถ้าพบว่ามี retinal thickening ภายใน 500 microns จาก macular center ในกลุ่มนี้พบว่า จะมีความเสี่ยงสูงในการที่จะสูญเสียการมองเห็น โดยเฉพาะถ้ามี center macular thickening จำเป็นต้องได้รับการรักษาทันที¹¹ ในกลุ่มที่พบว่ามี hard exudate ภายใน 500 microns จาก center ของ macular ร่วมกับการมี retinal edema ใกล้กับบริเวณที่ติดกับ hard exudate จะพบว่ามีความเสี่ยงน้อยกว่า ในการรักษาจะต้องพิจารณา visual acuity ของผู้ป่วยร่วมด้วย ถ้า visual acuity ยังดีอยู่ อาจพิจารณาติดตามเป็นระยะๆ ส่วนในกลุ่มที่พบว่ามี retinal thickening 1 disc area โดยมีบางส่วนอยู่ภายใน 1 disc diameter จาก center macular พบว่ามีความเสี่ยงในการสูญเสียการมองเห็นน้อย ถ้าพบว่า visual acuity ดี ควรจะให้การติดตามเป็นระยะๆ ต่อไป

Vitrectomy for DME

จากการศึกษาของ ETDRS^{12,13,14} พบว่าการทำ macular photocoagulation 3% จะมี visual improvement ในขณะที่ยังมี 25 % จะมี loss of visual acuity มากขึ้น จึงได้มีการศึกษาสาเหตุของการ loss of visual acuity และพบว่า vitreous อาจมีบทบาทต่อการ loss of visual acuity มากขึ้น

มีรายงานการศึกษาพบว่า posterior hyaloid จะเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด DME ซึ่งจะพบมากขึ้นถ้าพบว่ายังไม่มี posterior vitreous detachment^{15,16,17} รวมทั้งยังพบว่า vitreous

traction¹⁸ ก็เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด macular edema มีรายงานการทำ vitrectomy for DME มาตั้งแต่ปี 1992¹⁹ บทบาทของ vitreous และ vitrectomy จึงได้รับการศึกษามากขึ้นในการรักษา DME

สมมุติฐานในการช่วยทำให้ visual improvement เชื่อว่าเป็นผลมาจากการลด macular traction และทำให้เกิด oxygen supply มากขึ้น ซึ่งในการทำ pars plana vitrectomy นั้น สามารถทำได้ทั้ง PPV with posterior vitreous detachment, with or without internal limiting membrane peeling โดยพบว่าการทำ PPV with posterior hyaloids peeling สามารถเพิ่ม visual acuity ได้¹⁹ รวมทั้งการทำ PPV with internal limiting membrane peeling สามารถลด macular thickness และ macular volume รวมทั้งทำให้ visual acuity ดีขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีลักษณะ chronic macular edema หรือไม่ตอบสนองต่อการทำ macular photocoagulation^{20,21}

การทำ pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling เมื่อเปรียบเทียบกับการทำ grid laser photocoagulation พบว่า การทำ pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling จะได้ผลดีกว่าในแง่ของการลด macular thickness แต่พบว่าทั้งสองวิธีมีการเพิ่มขึ้นของ visual acuity ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ^{22,23}

กล่าวโดยรวมแล้วพบว่าการทำ vitrectomy ใน DME มักจะได้ผลดีโดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย macular photocoagulation หรือพบว่ามี posterior hyaloid traction ต่อ macular แต่การศึกษายังมีจำนวนไม่เพียงพอในการที่จะสรุปผลได้ชัดเจน

Intravitreal triamcinolone acetonide for DME

เป็นที่ทราบกันดีว่า laser macular photocoagulation สามารถลดการสูญเสียการมองเห็นใน DME ได้ และการทำ vitrectomy นั้นมีประโยชน์ในการลดการสูญเสียการมองเห็นใน DME เช่นกัน โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีการดึงรั้งของ posterior vitreous บริเวณ macular แต่ทั้ง laser macular photocoagulation และ vitrectomy ยังมีข้อจำกัดทั้งในแง่ side effect และ complication ทำให้ไม่สามารถ improve visual acuity ในบางกรณี⁸ triamcinolone acetonide จึงเข้ามามีบทบาทในการให้การรักษา DME มากขึ้น

พบว่า protein kinase C และ vascular endothelial growth factor มีบทบาทในการเกิด break down ของ blood retinal barrier ทำให้เกิด fluid leakage จนเกิด macular edema, corticosteroid มีผลทำให้ลดการ break down ของ blood retinal barrier โดยทำให้เกิด down regulation ของ VEGF^{24,25}

Triamcinolone acetonide ที่ใช้ในการรักษา DME สามารถให้ได้ทั้งโดยวิธี sub-tenon หรือ intravitreal injection, วิธี sub-tenon injection เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี intravitreal injection พบว่าวิธี sub-tenon injection จะมีประสิทธิภาพน้อยกว่าในแง่ของการซึมผ่าน sclera, choroids และอยู่ในตาในเวลานานกว่า²⁶

การศึกษาเกี่ยวกับ intravitreal triamcinolone acetonide injection (IVTA) พบว่าเกือบทุกรายงานสามารถลด macular edema และ improve visual acuity ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ respond ต่อ laser photocoagulation^{27,28} โดยบางรายงานพบว่า IVTA น่าจะเป็น primary treatment ใน DME²⁹ บางรายงานพบว่าสามารถลด central foveal thickness (CFT) ได้ดี แต่ไม่มีความแตกต่างในเรื่อง visual acuity

การใช้ 4 mg /0.1 ml intravitreal triamcinolone acetonide เป็นขนาดที่นิยมใช้มากที่สุด มีการศึกษาการใช้ขนาด 2 mg, 6 mg และ 8 mg พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งในเรื่อง visual acuity, central foveal thickness และ complication ซึ่งต้องมีการศึกษาในระยะยาวต่อไป โดย action ของ IVTA อาจจะเริ่มตั้งแต่ประมาณ 1 สัปดาห์ และผลของการออกฤทธิ์อยู่ประมาณ 3-9 เดือน³⁰ หลังจากนั้นพบว่าจะเริ่มมีการลดลงของ visual acuity ส่วน edema หรือ central foveal thickness อาจยังเท่าเดิมหรือเพิ่มมากขึ้น การฉีด IVTA ซ้ำ พบว่าผลในการลด macular edema และ visual acuity จะมีการตอบสนองน้อยกว่าใน primary IVTA³¹ การศึกษาเกี่ยวกับ adjunctive IVTA ร่วมกับการทำ grid macular photocoagulation พบว่าได้ผลดี³²

ภาวะแทรกซ้อนจากการฉีด IVTA มีตั้งแต่ increase intraocular pressure ประมาณ 30-40%, endophthalmitis, cataract รวมทั้ง incidence ของ retinal detachment ก็เพิ่มมากขึ้น

Intravitreal triamcinolone acetonide เป็นวิธีการรักษาที่ยังใหม่อยู่ มักมีประโยชน์ในด้าน transient improve visual acuity แต่ยังคงต้องศึกษาถึงผลในระยะยาวต่อไป

Vascular endothelial growth factor inhibitors for DME

ดังที่ได้อธิบายแล้วว่า pathogenesis ของการเกิด DME เชื่อว่าเกิดจาก protein kinase C และ vascular endothelial growth factor ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเพิ่ม vascular permeability จนทำให้เกิด leakage ของ fluid และเกิด DME พบว่าระดับของ VEGF มีความเกี่ยวข้องกับการเกิด DME และการศึกษาทาง histology พบว่ามี VEGF ปริมาณสูงใน DME

Avastin® (bevacizumab), Macugen® (pegaptanib sodium) and Lucentis® (ranibizumab) เป็น anti-VEGF ที่มีการใช้อยู่ในปัจจุบัน และได้รับการรับรองโดย FDA โดย Avastin® ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา colon cancer แต่ไม่ได้รับรองให้ใช้ทางตา, ส่วน Macugen® และ Lucentis® ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา Aged-related macular degeneration (AMD), โดย anti-VEGF ทั้ง 3 ตัว ได้มีการศึกษาการใช้ในการรักษาโรคเกี่ยวกับทางตาหลายโรค เช่น AMD, macular edema จาก retinal vein occlusion, cystic macular edema หรือแม้แต่ neovascular glaucoma^{33,34}

ในส่วนของ DME มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ anti-VEGF ในการให้การรักษา DME ซึ่งส่วนใหญ่พบว่าผลในการรักษาดีขึ้นทั้งในแง่การ improve visual acuity, macular thickness³⁵ แต่ยังไม่มีการศึกษาระยะยาวที่จะสรุปถึงผลของ anti-VEGF ในการให้การรักษา DME

สรุป

diabetic macular edema เป็นสาเหตุสำคัญของการ visual loss ในประเทศที่พัฒนาแล้ว ETDRS ได้ทำการศึกษาผลของการยิง laser ในผู้ป่วย DME ซึ่งเป็นการศึกษาที่เป็นที่ยอมรับตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน และพบว่า macular photocoagulation ทั้ง grid และ focal pattern สามารถลดอัตราการสูญเสียการมองเห็นได้ และยังคงเป็นแนวทางมาตรฐานที่ใช้ในการรักษา macular edema จาก diabetic retinopathy

สำหรับวิธีการรักษาอื่น เช่น intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) ยังไม่สามารถที่จะสรุปได้ชัดเจนว่า จะสามารถให้การรักษาผู้ป่วย macular edema จาก diabetic retinopathy ได้ดีเพียงใด โดยเฉพาะ long term effect แต่ก็พอกล่าวได้ว่าเป็น

แนวทางใหม่ในการรักษา, อาจใช้ร่วมกับการรักษาด้วย laser macular photocoagulation โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการยิง laser ซึ่งพบว่ามีประโยชน์ในแง่ transient improve visual acuity

Anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) ซึ่งใช้ในการรักษา AMD แต่สำหรับใน DME ยังอยู่ในขั้นการศึกษาซึ่งต้องรอผลระยะยาวอีกเป็นจำนวนมากว่าจะมีประโยชน์ในการรักษาอย่างน้อยเพียงใด

ส่วนวิธีการรักษาใหม่ๆในการรักษา DME ที่มีการศึกษา เช่น protein kinase C, beta inhibitor (Ruxobistaurin mesylate) ปัจจุบันได้มีการใช้ใน diabetic retinopathy พบว่าสามารถลดการสูญเสียการมองเห็นได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งขณะนี้ยังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษา, angiostatic corticosteroid, Retaane® (anecortave acetate suspension) เริ่มมีการศึกษาผลใน AMD, retinal neovascularization และ diabetic retinopathy พบว่าได้ผลดี ซึ่งอาจเป็นทางเลือกใหม่ในอนาคตซึ่งต้องติดตามกันต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology* 1986; 93:989-97.
2. Klein.R, et al. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: IV.Diabetic macular edema. *Ophthalmology*.1984; 91:1464-74.
3. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90:1301-17.
4. Ferrs FL III, Patz A. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984; 28 (suppl):452-61.
5. 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; 43:1122-9.
6. 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.
7. 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.
8. The 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.
9. 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.
10. 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.
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. ETDRS Report Number 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1144-55.

12. Patz A, Smith RE. The ETDRS and Diabetes 2000. *Ophthalmology* 1991; 98(suppl.5): 739–40.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect of fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report on 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1144–55.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report no 12. *Ophthalmology* 1991; 98(suppl.5):823–33.
15. Roldan M, Serrano JM. Macular edema and vitreous detachment. *Ann Ophthalmol* 1989; 21:141–58.
16. Nasrallah Fp, Jalkh AE, vanCuppenhole F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988; 95: 1335–9.
17. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation. *Am J Ophthalmol* 2003;135:116–8.
18. Watanabe M, Oshima Y, Emi K. Optical cross-sectional observation of resolved diabetic macular edema associated with vitreomacular separation. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 264–7.
19. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Compo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 1992:753–9.
20. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996 Aug; 122(2):258–60.
21. 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 Mar; 139(3):447–54.
22. Kumar A, Sinha S, Azad R, Sharma YR, Vohra R. Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Nov 9.
23. 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 May; 139(5):795–801.
24. 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; 110:1155–9.
25. 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.
26. 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: 785–8.

27. Jonas J, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:425–7.
28. Martidis A, Duker J, Greenberg P, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109:920–7.
29. Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkilic K, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection as primary treatment for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14:543–9.
30. Jonas JB, Degenring RF, Kamppeeter 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.
31. 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.
32. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three month efficacy and safety. *Ophthalmology* 2004 Nov; 111(11):2044–9.
33. Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina*. 2006 Mar; 26(3):356–7.
34. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Cooney M, Fine HF. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006 Mar; 26(3):279–84.
35. A Phase II Randomized Double-Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer, for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2005 Oct; 112(10): 1747–57.