

Intravitreal Bevacizumab in the Management of Diabetic Macular Edema

Noorinia R, MD; Soheilian M, MD*; Azarmina M, MD; Montahaie T, MD; Karimi S, MD; Behdad B, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: masoud_soheilian@yahoo.com

Diabetic macular edema (DME) is a leading cause of vision loss in the working-age population worldwide. Numerous early studies suggest an important role for intravitreal anti-VEGF agents such as bevacizumab in the management of DME. We reviewed manuscripts that had investigated pharmacokinetic, efficacy, safety, dose and frequency of intravitreal bevacizumab (IVB) injections as well as effect of macular ischemia, initial macular thickness and OCT pattern of DME on the final results of treatment with IVB. In summery literature searches disclosed that almost all studies published up to now provided evidence supporting use of IVB for treatment of either naïve or persistent DME in short and long-term up to two years.

Keywords: Bevacizumab, Diabetic Macular Edema, Diabetic Retinopathy, Macular Laser Photocoagulation, Triamcinolone Acetonide

• Bina J Ophthalmol 2013; 19 (2): 137-146.

Received: 14 May 2013

Accepted: 17 July 2013

تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در درمان ادم ماکولا ناشی از دیابت

دکتر رامین نوری‌نیا^۱، دکتر مسعود سهیلیان^۲، دکتر محسن آذرمینا^۳، دکتر طلیعه منتهایی^۴، دکتر سعید کریمی^۵ و دکتر بهاره بهداد^۴

ادم ماکولای ناشی از دیابت (DME)، علت اصلی از دست دادن دید در گروه‌های سنی فعال کاری در دنیا می‌باشد. تعدادی از مطالعات اولیه نقش تزریق عوامل ضد VEGF داخل زجاجیه مانند بواسیزوماب را در درمان DME مورد بررسی قرار داده‌اند. در این مطالعه، مقالاتی که فارماکوکینتیک، اثر، ایمنی، مقدار و تعداد دفعات تزریق داخل زجاجیه بواسیرماب (IVB) و اثر ایسکمی ماکولا، تاثیر ضخامت اولیه ماکولا و الگوهای OCT ادم ماکولای منتشر (DME) را بر نتایج نهایی درمان با IVB بررسی نمودند، مرور می‌شوند. در تمام مقالات منتشر شده شواهد حمایت کننده‌ای در استفاده از IVB برای درمان DME اولیه یا پایدار در کوتاه‌مدت و بلندمدت تا ۲ سال ذکر شده است.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۲؛ دوره ۱۹، شماره ۲: ۱۴۶-۱۳۷.

• پاسخ‌گو: دکتر مسعود سهیلیان (e-mail: masoud_soheilian@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۲۴ اردیبهشت ۱۳۹۲

تایید مقاله: ۲۵ تیر ۱۳۹۲

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- دستیار چشم‌پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵- فلوشیپ بیماری‌های شبکیه- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

اساس یک مطالعه در یک دوره ۱۰ ساله، DME در ۲۰/۱ درصد

بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲۵/۴ درصد مبتلایان به نوع ۲

بدون نیاز به درمان با انسولین رخ داد^۱. لیزر فتوکواگولاسیون تنها

مقدمه

ادم ماکولای دیابتی (DME) علت اصلی از دست دادن دید

بیماران مبتلا به دیابت در گروه‌های سنی فعال در دنیا می‌باشد. بر

دو فشار موجب حرکت مایع بین بسترهای بافتی و فضاهای داخل عروقی می‌گردد. تغییر در اندازه عروق همراه با افزایش فشار هیدروستاتیک می‌تواند موجب ادم گردد. علاوه بر این، سازوکار ذکر شده در بالا می‌تواند با افزایش Shear Stress باعث آسیب به سلول‌های اندوتلیوم و به مرور زمان تخریب آن‌ها گردد^{۹-۱۱}.

۲- ایسکمی ثانویه به هیپوکسی می‌تواند موجب کاهش فشار اکسیژن در شبکه و اتساع عروق آن شده و در نهایت با افزایش فشار هیدروستاتیک بر ادم ماکولا بیفزاید. افزایش فشار اکسیژن با معکوس کردن سازوکارهایی که پیش از این ذکر شد می‌تواند موجب کاهش ادم ماکولا گردد.

۳- هیپرگلیسمی به تنهایی یا همراه با سایر سازوکارها می‌تواند موجب اختلال عملکرد اندوتلیوم و آسیب عروقی بیش‌تر شود^{۱۲-۱۴}.

۴- افزایش تولید VEGF، با تقویت و تسهیل مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تکثیر و بقای آن‌ها موجب آنژیوژنز می‌گردد. در میان اعضای مختلف گروه VEGF، VEGF-A تنظیم‌کننده حیاتی در آنژیوژنز چشم و نفوذپذیری عروق می‌باشد^{۱۵}.

VEGF می‌تواند با ایجاد تغییرات Posttranslational در Tight Junction با تحریک فسفریلاسیون Occludin و القای فسفریلاسیون تیروزین Zonula Occludence منجر به اختلال Tight Junctionها و افزایش نفوذپذیری عروق گردد^{۱۶،۱۷}.

از سازوکارهای دیگری که VEGF به واسطه آن‌ها موجب افزایش نفوذپذیری عروق می‌گردد، می‌توان به القای فسفریلاسیون سریع و موقت VE-cadherin، بهم ریختگی پروتئین‌های اتصالی اندوتلیال و اختلال Adherence Junction اشاره نمود^{۱۸،۱۹}.

از دست رفتن سلول‌های پری‌سیت، افزایش عامل رشد جفتی (PLGF)، عامل رشد هیپاتوسیت، سوپراکساید، اکسیدنیتریک و پراکسی نیتریت و افزایش در واسطه‌های التهابی مانند TNF- α ، TGF β 1، Intercellular Adhesion Molecule-1 و اینترلوکین ۶ همگی می‌توانند با شکستن سد خونی- شبکه‌ای موجب ایجاد ادم ماکولا گردند^{۲۰-۲۱}.

در مراحل اولیه رتینوپاتی دیابتی، DME بیش‌تر ناشی از هیپرگلیسمی و آسیب ناشی از ایسکمی می‌باشد، در حالی که سایر عوامل رشد مانند VEGF یا PLGF در ایجاد رتینوپاتی پرولیفراتیو نقش بیش‌تری را ایفا می‌کنند.

فارماکوکینتیک داخل چشمی بوسیزوماب

بوسیزوماب، آنتی‌بادی مونوکلونال نوترکیب انسانی ضد عامل رشد اندوتلیوم عروقی با وزن مولکولی ۱۴۹ کیلودالتون می‌باشد^{۳۲}. Bakri و همکاران، فارماکوکینتیک تزریقی داخل زجاجیه ۱/۲۵

درمان در دسترس در مبتلایان به ادم ماکولای قابل توجه از نظر بالینی بود که توسط مطالعه Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS) تعریف شد^۳. اگرچه اثر مفید لیزر فتوکواگولاسیون ماکولا (MPC) بر DME جلوگیری از کاهش متوسط دید به میزان ۵۰ درصد می‌باشد^۳، MPC در DME منتشر با نتایج محدودتری همراه بوده و بر اساس یک مطالعه با انجام MPC تعدیل یافته حدت بینایی تنها در ۱۴/۵ درصد بیماران افزایش یافت^۳. علاوه بر آن به تازگی Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCN. Net) بهبود حدت بینایی بیش از ۵ حرف در ۵۱ درصد، ۴۷ درصد و ۶۲ درصد از موارد DME درمان شده با MPC به ترتیب در ۱، ۲ و ۳ سال پی‌گیری نشان داده است^{۴-۶}. ماهیت تخریبی، عوارض جانبی و اثر کم‌تر از ایده‌آل MPC محققین را به یافتن درمان‌های جایگزین ترغیب نمود. درمان دارویی DME با داروهای داخل زجاجیه به ویژه عوامل ضد VEGF نظیر رانیبیزوماب، بوسیزوماب و افلیبرسپت هسته اصلی اکثر توجهات می‌باشد. از میان این داروها، بوسیزوماب به دلیل امکان دسترسی بیش‌تر و قیمت پایین‌تر رواج بیش‌تری دارد.

استفاده Off-label بوسیزوماب برای درمان بسیاری از بیماری‌ها با نورگزیایی چشم مانند دژنراسیون ناشی از سن ماکولا، رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو و سایر بیماری‌های عروقی شبکه مانند ادم ماکولای ثانویه به انسداد ورید شبکه و رتینوپاتی دیابتی پذیرفته شده است^{۷،۸}.

استفاده از بوسیزوماب داخل زجاجیه (IVB) رو به افزایش است، اگرچه بعضی از مسایل مانند رژیم مناسب، مدت درمان، درمان ترکیبی و عدم وجود عارضه جدی در طولانی‌مدت هنوز بدون پاسخ مانده و نیاز به تحقیقات بیش‌تری دارند. در این مقاله با مرور تعدادی از مقالات منتشر شده به سوالات شایع پاسخ داده می‌شود.

فیزیوپاتولوژی DME

چندین سازوکار فیزیولوژیکی در بیماری‌زایی DME پیشنهاد شده است. سازوکارهای دقیقی که به واسطه آن افزایش گلوکز موجب اختلال عروقی و شکسته شدن سد خونی- شبکه‌ای در رتینوپاتی دیابتی می‌گردد، تقریباً نامشخص می‌باشد. نظریه‌های ذکر شده که موجب ایجاد DME می‌گردند عبارتند از:

۱- افزایش فشار هیدروستاتیک (که توسط استارلینگ ذکر شده است) را می‌توان در مواردی همانند نارسایی احتقانی قلب و ادم احتقانی ماکولا در نظر گرفت. بر اساس قانون استارلینگ فشار هیدروستاتیک و انکوتیک همدیگر را خنثی می‌کنند و اختلاف این

(۱) بواسیزوماب داخل زجاجیه در درمان DME اولیه و (۲) بواسیزوماب داخل زجاجیه در DME مقاوم (جدول ۱)

بواسیزوماب داخل زجاجیه در درمان DME اولیه

با استفاده از یافته‌های یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده که در سه گزارش جداگانه منتشر شده است (موارد انتشار یافته مربوط به همان مطالعه هستند) مشخص شد که برتری IVB بر ترکیب IVB/ IVT و یا درمان با MPC در بهبود حدت بینایی که در ماه ششم مشاهده شده بود تا ماه ۲۴ پایدار نماند. نویسندگان نتیجه‌گیری کردند که اگرچه درمان IVB ممکن است در کوتاه‌مدت انتخاب بهتری نسبت به IVB/ IVT باشد، ولی اثر مفید آن با گذشت زمان کاهش می‌یابد. در آن مطالعه نتایج بینایی IVB در ماه ششم در مقایسه با MPC بهتر بود، اما تغییرات در CMT مطابق با تغییرات دید در زمان شش هفته نبود. جالب است که در تزریق IVT هم تأثیر کمکی در کوتاه‌مدت و بلندمدت مشاهده نگردید.^{۳۹-۴۱}

DRCR-Net نیز یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده را جهت بررسی اثر کوتاه‌مدت (۲۴ هفته) IVB برای DME انجام داد و مشخص شد که زیرگروه‌هایی که در ابتدا و شش هفته بعد، ۱/۲۵ میلی‌گرم و ۲/۵ میلی‌گرم بواسیزوماب دریافت نمودند طی ۳ هفته کاهش بیش‌تری در CMT و تقریباً ۱ خط بهبودی در دید بعد از ۱۲ هفته در مقایسه با گروهی که ابتدا فقط با MPC درمان شده بودند، نشان دادند. در مطالعه شبکه DRCR، ترکیب IVB و MPC تأثیر بیش‌تری در کوتاه مدت نداشت.^{۴۲}

در کارآزمایی بالینی دیگری گزارش شد که IVB، دارویی موثری در درمان DME می‌باشد. اگرچه اضافه نمودن IVT بر نتایج به جز افزایش فشار داخل چشمی (IOP) اثر بهتری نداشت.^{۴۳} در مطالعه دیگری گزارش شد که VA و CMT در ماه ۱۲ در چشم‌هایی که توسط IVB تنها، IVT تنها و ترکیب IVB و IVT درمان شدند قابل مقایسه بوده و اثر مفیدی از تزریق ترکیبی یافت نشد.^{۴۴}

بواسیزوماب داخل زجاجیه در DME مقاوم

چشم‌های مبتلا به ادم ماکولای قابل ملاحظه بالینی CSME که به درمان قبلی با MPC پاسخ نداده‌اند، به عنوان DME مقاوم در نظر گرفته می‌شوند.

در یک کارآزمایی بالینی و کنترل شده تصادفی با دارونما، نویسندگان اثرات مفید سه تزریق متوالی داخل زجاجیه بواسیزوماب به فاصله ۶ هفته را در DME مقاوم به صورت کاهش CMT و بهبودی VA گزارش نمودند. در این مطالعه افزودن

میلی‌گرم بواسیزوماب را در زجاجیه و زلالیه خرگوش بررسی کرده و نیمه عمر ۴/۸۸ روز در زجاجیه و ۴/۳۲ روز در زلالیه را گزارش نمودند.^{۳۳} در یک مطالعه انسانی نشان داده شد که نیمه عمر بواسیزوماب در زلالیه بعد از تزریق ۱/۵ میلی‌گرم از آن در داخل زجاجیه ۹/۸۲ روز می‌باشد. حداکثر غلظت بواسیزوماب ۱ روز بعد از تزریق ۳۳/۳ $\mu\text{g/ml}$ است و در روز ۵۱ به کم‌تر از ۱ $\mu\text{g/ml}$ افت می‌کند.^{۳۴}

یک مطالعه تجربی دیگر نشان داد که غلظت IVB بیش‌تر از میانگین غلظت مهباری (که ۲۲ ng/ml تعیین شده است) به مدت ۷۸ روز باقی می‌ماند.^{۳۵} در مطالعه منتشر نشده توسط Casky و همکاران نشان داده شد که در ۱۷ بیمار نیمه عمر بواسیزوماب در زجاجیه بعد از تزریق ۱/۲۵ میلی‌گرم از این دارو، ۱۰ روز می‌باشد. (IOVS 2007;48 ARVO E-abstract 4936) مطالعه انسانی دیگر نشان داد که پاک شدن زلالیه از بواسیزوماب داخل زجاجیه بعد از تزریق ۱/۵ میلی‌گرم ۷/۵۸ روز و با تزریق ۳ میلی‌گرم، ۱۱/۶۷ روز می‌باشد.^{۳۶}

مطالعه‌ای با مدل ریاضی نشان داد که فعالیت بیولوژیکی بواسیزوماب داخل زجاجیه، ۲۷ تا ۳۸ روز بعد از تزریق باقی مانده است که تا حدی شبیه Ranibizumab می‌باشد.^{۳۷} تزریقات داخل چشمی عوامل ضد VEGF دارای جذب سیستمیک بوده و بعضی مطالعات نشان داده‌اند که میزان بسیار کمی از بواسیزوماب به چشم تزریق نشده مقابل نیز راه می‌یابد. مشخص شده که بواسیزوماب با جریان خون سیستمیک از راه قدامی به زجاجیه انتشار یافته و وارد چشم می‌گردد نه از راه جریان خون کورویید. در یک مطالعه که تغییرات غلظت سرمی VEGF را بعد از تزریق IVB در درمان DME نشان داده است، حداکثر کاهش VEGF در سرم را در روز هفتم بعد از تزریق گزارش نموده و ۲۸ روز بعد، سطح VEGF سرم مجدداً افزایش یافته است.^{۳۸} یک مطالعه تجربی نشان داد که غلظت بواسیزوماب در زجاجیه چشم مقابل خرگوش از ۵/۳۵ ng/ml در روز اول به ۱۱/۷ ng/ml در هفته چهارم افزایش می‌یابد، در حالی که غلظت بواسیزوماب در زجاجیه چشم تزریق شده در روز اول، ۴۰۰ $\mu\text{g/ml}$ و در روز ۳۰، ۱۰ $\mu\text{g/ml}$ می‌باشد.^{۳۳}

نتایج منتشر شده بواسیزوماب در DME

بواسیزوماب هنوز به عنوان درمان Off-label در درمان DME به کار می‌رود. مقالات منتشر شده از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی در مورد تأثیر بواسیزوماب داخل زجاجیه در DME را می‌توان به دو گروه اصلی تقسیم‌بندی نمود

تریامسینولون در تزریق اول موجب بهبودی سریع‌تر دید گردید
 اگرچه در پی‌گیری‌های بعدی اثر قابل ملاحظه بیش‌تری نشان
 داده نشد.^{۴۵}

جدول ۱- نتایج مقالات منتشر شده در مورد بواسیزوماب داخل زجاجیه در درمان DME

نویسنده سال	هدف	طرح مطالعه	شاخص‌های پیش‌آگهی	دوز IVB	فواصل تزریقات	DME اولیه/مقاوم	مدت مطالعه چشم	تعداد چشم	رژیم‌درمانی	نتایج
DRCR .NET2007	در IVB درمان DME	کارآزمایی بالینی تصادفی	BCVA, CMT	۱,۲۵ میلی گرم ۲,۵ میلی گرم	۶ هفته	اولیه	۲۴ هفته	۱۲۱	الف) MPC موضعی یا ب) ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB به صورت پاید در ۶ هفته، ج) ۲,۵ میلی‌گرم IVB به صورت پاید و ۶ هفته بعد یا د) ۱,۲۵ میلی‌گرم به صورت پاید و ۶ هفته بعد همراه با MPC در هفته ۳	گروه ب و ج کاهش بیش‌تری در CMT در هفته ۳ داشته و از متوسط VA در هفته ۱۲، ۱۰۲ خط بهتر بود. هیچ تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین گروه ب و ج وجود نداشت. همراهی MPC یا IVB پایده واضح کوتاه‌مدت نداشت.
سهیلیان ۲۰۰۹	IVB یا IVT یا MPC	کارآزمایی بالینی تصادفی	CMT, BCVA	۱,۲۵ میلی گرم	۶ هفته	اولیه	۱۲ هفته	۱۰۳	الف) ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB (ب) IVB/IVT یا ج) ۲ میلی‌گرم IVT و MPC	اثر درمانی قابل ملاحظه‌ای در VA در هفته‌های ۶ و ۱۲ در گروه IVB و تنها در هفته ۶ در گروه IVB/IVT نشان داده شد. کاهش چشم‌گیر CMT در گروه IVB و IVT/IVB تنها تا هفته ۶ مشاهده گردید، اگرچه تغییرات CMT در این گروه‌ها قابل ملاحظه نبود.
سهیلیان ۲۰۰۹	IVB یا IVB/IVT یا MPC	کارآزمایی بالینی تصادفی	BCVA/CMT	۱,۲۵ میلی گرم	۱۲ هفته	اولیه	۲۴ هفته	۱۵۰	الف) ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB (ب) IVB/IVT یا ج) ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB و ۲ میلی‌گرم IVT و MPC	اثر قابل ملاحظه‌ی درمانی در VA در گروه IVB در تمامی ویژگی‌های پی‌گیری و در گروه IVB/IVT در هفته‌های ۶ و ۱۲ نشان داده شد. تغییرات CMT در میان گروه‌ها در هیچ یک از ویژگی‌ها چشم‌گیر نبوده است.
سهیلیان ۲۰۱۲	IVB یا IVB/IVT یا MPC	کارآزمایی بالینی تصادفی	CMT, BCVA	۱,۲۵ میلی گرم	۱۲ هفته	اولیه	۲ سال	۱۵۰	الف) ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB (ب) IVB/IVT یا ج) ۲ میلی‌گرم IVT و MPC	بهبودی قابل ملاحظه‌ی VA در گروه IVB که در ماه ۶ مورد توجه واقع شد ولی بعد از آن تا ۲۴ ماه پایدار نماند و تفاوت بین گروه‌ها در هیچ یک از ویژگی‌ها قابل ملاحظه نبود کاهش CMT در گروه IVB نسبت به ۲ گروه دیگر بیش‌تر بود اگرچه تفاوت بین گروه‌ها در هیچ یک از ویژگی‌های پی‌گیری قابل ملاحظه نبود.
Lin 2012	IVB یا IVB/IVT یا MPC	کارآزمایی بالینی تصادفی سه بازویی	CMT, BCVA	۱,۲۵ میلی گرم	۶ هفته	اولیه	۱۲ ماه	۱۱۱	الف) گروه IVB، ۲ تزریق IVB به فاصله ۶ هفته، ب) IVB/IVT (۲ میلی‌گرم IVT به همراه ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB) و ج) ۲ میلی‌گرم IVT	بهبودی VA و کاهش CMT در گروه IVB/IVT و گروه IVT در هفته ۶ و ماه سوم نشان داده شد. اگرچه تفاوت قابل ملاحظه‌ای در VA و CMT بین ۳ گروه مشاهده نگردید. تفاوت چشم‌گیری در VA یا CMT بین گروه‌های IVB/IVT و IVT طی ویژگی‌های پی‌گیری وجود نداشت.
Sobchi 2012	IVB یا IVT یا MPC	مطالعه گروه‌های همسان شده (matched group)	BCVA	۱,۲۵ میلی گرم	۶ هفته	اولیه	۱۲ ماه	۱۲۶	الف) ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB (ب) ۴ میلی‌گرم IVT و ج) MPC	سرعت پایدار شدن VA (بین Log MAR±0.2 از حالت پایه) بین گروه‌ها تفاوتی نداشت اگرچه سرعت بالاتر موقیت آناتومیکی و عملکردی در گروه‌های IVB و IVT طی ۶ ماه از درمان آشکار بود.
LAM 2009	۱,۲۵ میلی گرم یا ۲,۵ میلی گرم IVB در درمان DME	کارآزمایی بالینی تصادفی	CMT و BCVA	۱,۲۵ میلی گرم ۲,۵ میلی گرم	سه تزریق به فاصله ۱ ماه	DME منتشر اولیه و مقاوم	۶ ماه	۵۲	الف) ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB (ب) ۲,۵ میلی‌گرم IVB	تفاوت قابل ملاحظه‌ای در BCVA دو گروه در هیچ زمانی مشاهده نگردید. بهبودی چشم‌گیری بین Log MAR BCVA پایه و ۶ ماهه مشاهده شد (در گروه ۱,۲۵ میلی‌گرم از ۰,۳۳ به ۰,۵۹ و در گروه ۲,۵ میلی‌گرم از ۰,۶ به ۰,۴۷ بهبود یافت) کاهش قابل ملاحظه CMT در هر دو گروه در ویژگی‌های پی‌گیری مشاهده گردید.
BOLT 2012	IVB یا IVT در درمان DME	کارآزمایی بالینی تصادفی	BCVA	۱,۲۵ میلی گرم	۶ هفته	DME منتشر اولیه	۲۴ ماه	۸۰	الف) MPC (ب) ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB به عنوان تزریق پایه، ۶ و ۱۲ هفته سپس براساس نیاز	متوسط به دست آوردن BCVA (بهبودی BCVA) در ۲۴ ماه (الف) +۲,۵ حرف (ب) +۹ حرف (P=۰,۰۰۵)، متوسط تغییر در CMT در ۲۴ ماه (الف) -۱۱۸ میکرومتر (ب) -۱۴۶ میکرومتر
PACORES 2009	IVB (۱,۲۵ یا ۲,۵ میلی گرم) در درمان DME	Case series گذشته‌نگر مداخله‌ای مقایسه‌ای	BCVA	۱,۲۵ و ۲,۵ میلی گرم	۶ هفته	DME منتشر اولیه	۲۴ ماه	۱۳۹	الف) ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB (ب) ۲,۵ میلی‌گرم IVB	در گروه ۱,۲۵ میلی‌گرم در ۱ ماه BCVA از ۲۰/۱۵۰ به ۲۰/۱۰۷ بهبود یافت (P<۰,۰۰۰۱) متوسط BCVA در ۲۴ ماه ۲۰/۷۵ (P<۰,۰۰۰۱) بود. در گروه ۲,۵ میلی‌گرم نیز نتایج مشابهی به دست آمد ۲۰/۱۶۸ به ۲۰/۱۱۸ (P=۰,۰۲) در ۱ ماه و به ۲۰/۱۱۴ در ۲۴ ماه (P<۰,۰۰۰۱) در گروه ۱,۲۵ میلی‌گرم IVB. CMT از ۴۶۶/۵±۱۴۵,۲ میکرومتر در حالت پایه به ۳۳۲,۲±۱۲۹,۶ میکرومتر در ماه اول و ۲۸۶,۶±۸۱,۵ میکرومتر در ۲۴ ماه کاهش یافت (P<۰,۰۰۰۱) در گروه ۲,۵ میلی‌گرم نیز نتایج مشابهی به دست آمد.
Marey MH 2011	IVB یا IVT برای DME	کارآزمایی تصادفی بالینی	BCVA و CMT	۱,۲۵ میلی گرم	۱۲ هفته	اولیه	۱۲ هفته	۹۰	الف) IVB (ب) IVT (۴ میلی‌گرم) و ج) IVT	بهبود قابل توجه دید در هر ۳ گروه در هفته‌های ۶ و ۱۲ وجود داشت. بین ۳ گروه اختلاف قابل توجه از نظر VA در هفته ۶ وجود نداشت. در هفته ۱۲ اختلاف معنی‌داری وجود داشت بین گروه IVT و IVB/T (P=۰,۰۰۱) و بین گروه IVB و IVT اختلاف معنی‌داری وجود نداشت و بین گروه IVB و IVB/T نیز وجود نداشت. تغییرات CMT مثل VA بود.
Soulieman 2010	IVB یا IVB+ MPC برای DME	کارآزمایی تصادفی بالینی	FA, BCVA, CMT Leakage	۱,۲۵ میلی گرم	۶ هفته	اولیه	۶ ماه	۶۲	الف) IVB (ب) IVB و MPC و ج) MPC	در یک ماه بهبود CMT در هر ۳ گروه وجود داشت ولی تنها در گروه IVB و گروه IVB+ MPC قابل توجه بوده (P<۰,۰۰۵) در ماه اول افزایش دید در گروه IVB و گروه IVB+ MPC قابل توجه بود و در ماه سوم افزایش دید در گروه IVB+ MPC قابل توجه بود و در ماه ۶ در هیچ یک از گروه‌ها افزایش قابل توجه دید وجود نداشت.
Ahmadiéh 2008	IVB یا IVB/T refractory DME	کارآزمایی تصادفی بالینی	CMT BCVA	۱,۲۵ میلی گرم	۶ هفته	مقاوم	۲۴ هفته	۲	الف) سه تزریق IVB در فواصل ۶ هفته، ب) IVT (۲ میلی‌گرم) و به دنبال آن ۲ تزریق IVB با فواصل ۶ هفته و ج) گروه Sham	CMT در هر دو گروه A و B به طور معنی‌داری کاهش یافت. افزایش قابل توجه دید در هر دو گروه A و B مشاهده شد. اختلاف قابل توجهی از نظر VA و CMT بین گروه A و B وجود نداشت.

BCVA: بهترین حدت بینایی اصلاح‌شده، CMT: ضخامت مرکزی ماکولا، DME: ادم ماکولای ناشی از دیابت، IVB: تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب، IVT: تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون و MPC: فتوکواگولاسیون ماکولا

یک یا بیش از یک عارضه جانبی سیستمیک جدی، بستری در بیمارستان به صورت اولیه در بیمارانی که با بواسیزوماب درمان شده بودند نسبت به درمان‌شدگان با رانیبیزوماب (۲۴/۱ درصد در مقابل ۱۹ درصد، $P=0/04$) بیش‌تر بود.^{۵۰}

از مقالاتی که امروزه در دسترس هستند، به نظر می‌رسد در مبتلایان به DME که تحت درمان با تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه قرار می‌گیرند، عارضه سیستمیک بیش‌تری وجود ندارد.

ایسکمی ماکولا و IVB

اختلال در گردش خون شبکیه و کوریوکاپیلری بعد از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب هنوز در مقالات مورد اختلاف است. از آن جا که بواسیزوماب یک مهارکننده غیراختصاصی VEGF می‌باشد، با مهار تمام ایزوفرم‌های VEGF می‌تواند به طور بالقوه منجر به Down Regulation فعالیت ایزوفرم‌های ضروری VEGF و اختلال در عملکرد فیزیولوژیک VEGF شده و موجب اختلال در جریان خون طبیعی شبکیه و کوریوکاپیلری گردد. بر اساس گزارش بعضی از مطالعات، ایسکمی منطقه ماکولا بعد از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب افزایش می‌یابد^{۵۱،۵۲}. در یک مطالعه گزارش شده که ایسکمی ماکولا ۳ ماه پس از تزریق IVB مبتلایان به DME اثر منفی بر نتیجه عملکرد و آناتومیکی آن دارد.^{۵۳}

بر خلاف آن، در مطالعه BOLT پرفیوژن ماکولا ۴ ماه بعد از تزریق IVB مختل نشد^{۵۴}. بعضی از مطالعات دیگر بهبودی VA بدون کاهش CMT مرتبط با بواسیزوماب را در موارد DME، به افزایش پرفیوژن ماکولا نسبت دادند تا کاهش نشست و یا جذب مایع^{۴۱-۳۹}. به نظر می‌رسد عوارض خطرناک احتمالی بواسیزوماب بر پرفیوژن ماکولا نیاز به بررسی بیش‌تر دارد.

ضخامت اولیه ماکولا، الگوهای DME و پاسخ به بواسیزوماب

OCT اجازه بررسی عینی مورفومتریک DME را می‌دهد. علاوه بر آن، OCT تصاویر مقطعی از شبکیه تهیه می‌کند که به خوبی با بافت‌شناسی شبکیه که با میکروسکوپ نوری نشان داده می‌شود ارتباط دارد.

چهار الگوی تغییر ساختاری در DME تعریف شده است: تورم اسفنجی شبکیه، ادم ماکولای کیستیک (CME)، جداشدگی سرورزی شبکیه (SMD) و جداشدگی کششی شبکیه (TRD)^{۵۵-۵۷}.

CMT اولیه اهمیت زیادی در تصمیم‌گیری جهت درمان DME دارد. نشان داده شده که در OCT ضخیم‌شدگی فووه بیش از ۱۸۰ میکرومتر ممکن است زودرس‌ترین نشانه قابل شناسایی ضخیم

به تازگی در مطالعه‌ای نتایج دو ساله مقایسه تزریق داخل زجاجیه ۱/۲۵ میلی‌گرم بواسیزوماب یا MPC در درمان CSME مقاوم با درگیری مرکز ماکولا در ۸۰ بیماری منتشر شده است. بر اساس این مطالعه میانگین بهبودی در BCVA در گروه IVB در مقایسه با MPC (+۹ حرف در گروه IVB در مقابل ۲/۵ حرف در گروه MPC) بالاتر بود. میانگین تعداد درمان طی ۲۴ ماه، ۱۳ تزریق برای IVB و ۴ جلسه برای MPC بود. متوسط کاهش CMT در گروه IVB در ۲۴ ماه ($-146 \mu m$) نسبت به گروه MPC ($-118 \mu m$) مختصری بالاتر بود ولی از نظر آماری قابل ملاحظه نبود.^{۴۶}

چندین مطالعه "گزارش موارد" دیگر شواهد حمایت‌کننده‌ای از اثر مفید IVB در DME پایدار ارائه کرده‌اند با این منطقی که پایداری یا عود DME بعد از MPC را می‌توان به تولید VEGF توسط باقی‌مانده شبکیه ایسکمیک نسبت داد^{۴۷-۴۹} که می‌تواند با وجود MPC، منجر به پایداری یا عود DME گردد.

در خلاصه مقالات جستجو شده شواهد حمایت‌کننده‌ای جهت استفاده از IVB برای درمان DME اولیه یا مقاوم در کوتاه‌مدت و بلندمدت تا ۲ سال وجود دارد.

ایمنی بواسیزوماب

عوارض جانبی چشمی جدی تزریق داخل چشمی شامل یووئیت، اندوفتالمیت و جداشدگی شبکیه می‌باشند. بر اساس مقالات موجود تا امروز، به نظر می‌رسد تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب، در بیماران مبتلا به DME در مقایسه با سایر گروه‌ها، خطر چشمی بیش‌تری ندارد، اگرچه پی‌گیری طولانی‌مدت نیاز است. مبتلایان به DME به طور معمول جوان‌تر از مبتلایان به دژنراسیون وابسته به سن ماکولا (AMD) بوده و در نتیجه ممکن است در خطر بیش‌تری برای پیش‌رفت آب‌مروارید و افزایش IOP به دنبال تزریقات مکرر باشند. تعدادی از مطالعات، اطلاعاتی را در مورد ایمنی سیستمیک تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب به ویژه در درمان AMD نورگزا بدست آوردند. شایان ذکر است که در بسیاری از مطالعات منتشر شده به علت شیوع کم عوارض، تفاوت‌های قابل ملاحظه بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشده است. در مطالعه Age Related Macular Degeneration Trial (CATT) میزان عوارض جانبی جدی سیستمیک (مرگ، انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی) در دریافت‌کنندگان بواسیزوماب و رانیبیزوماب مشابه بود. میزان مرگ در اثر وقایع ترومبوز شریانی در هر دو دارو شبیه بود ($P>0/06$). در بیماران با

یک کارآزمایی بالینی تصادفی برای تعیین نقش IVB در زمان جراحی آب‌مرورید بر افزایش ضخامت شبکیه بعد از عمل در بیماران با رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو متوسط یا شدید و CMT کم‌تر از ۲۰۰ میکرومتر انجام شد. پژوهشگران گزارش نمودند که ۱ ماه پس از جراحی در گروه شاهد (که IVB دریافت نکردند) افزایش قابل ملاحظه‌ای در CMT ایجاد شد، در حالی که در گروه بواسیزوماب هیچ تغییری روی نداد. اگرچه پس از ۶ ماه تغییر قابل ملاحظه‌ای در CMT و حدت بینایی بعد از عمل بین دو گروه حاصل نشد.^{۶۹}

درمان DME ثابت شده در حضور آب‌مرورید بسیار مهم است، زیرا ممکن است به دلیل وجود آب‌مرورید MPC مؤثر انجام نگردد و ثابت شده است که حتی جراحی بدون عارضه آب‌مرورید موجب تشدید DME در این بیماران می‌گردد، لذا اگر آن‌ها فقط تحت فیکوآمولسیفیکاسیون قرار گیرند ممکن است درمان DME سخت‌تر باشد. در یک مطالعه گذشته‌نگر نتایج فیکوآمولسیفیکاسیون با ترکیب تزریق IVB و IVT در مبتلایان به DME و آب‌مرورید مورد بررسی قرار گرفت و نویسندگان گزارش نمودند که فیکوآمولسیفیکاسیون با ترکیب IVB و IVT موجب کاهش CMT همراه با درجاتی از بهبودی VA در سه ماه می‌گردد.^{۷۰}

در نتیجه، نقش پیش‌گیری IVB بر DME و حتی CME طی جراحی آب‌مرورید تاکنون مشخص نشده و نیازمند اثبات در مطالعات بزرگ‌تر با پی‌گیری‌های طولانی‌مدت است. اگرچه برای DME پایدار در حضور آب‌مرورید ترکیب IVB و فیکوآمولسیفیکاسیون حتی در غیاب مطالعات حمایت‌کننده بزرگ منطقی به نظر می‌رسد.

میزان و دفعات تزریقات بواسیزوماب برای DME

یکی از نکات مبهم در استفاده از IVB برای درمان DME، دوز مطلوب و تعداد تزریق می‌باشد. بعضی مطالعات استفاده از مقادیر بالاتر IVB را برای دستیابی به نتایج بینایی و آناتومیک بهتر پیشنهاد نموده‌اند، ولی در مطالعاتی که اثر ۱/۲۵ میلی‌گرم و ۲/۵ میلی‌گرم IVB برای درمان DME با هم مقایسه شدند، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در BCVA و CMT بین دو گروه مشاهده نشد.^{۷۱،۷۲}

دفعات تزریق IVB در DME دیگر موضوع مورد اختلاف است. به نظر می‌رسد اثر تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب ۶ هفته، ۸ هفته و ۱۲ هفته ادامه می‌یابد.^{۴۸-۴۹}

در مطالعه DRCR و مطالعه BOLT، تزریق از پیش برنامه‌ریزی شده IVB به عنوان پایه و هفته‌های ۶ و ۱۲ صورت گرفت. تزریقات

شدن ماکولا و یا نیاز به تعیین زمان پی‌گیری نزدیک‌تر در بیمار مبتلا به دیابت باشد.^{۵۸}

یک مطالعه نشان داد که اگر ضخیم‌شدگی شبکیه ناشی از DME به میزان ۶۰ درصد بالای حد طبیعی باشد درمان با MPC به احتمال ۵۰ درصد باعث کاهش ضخامت ماکولا خواهد شد. در حالی که ضخیم شدن بیش از ۱۳۰ درصد، این احتمال را به کم‌تر از ۲/۵ درصد می‌رساند.^{۵۹} در یک مطالعه نشان داده شد که موارد DME با CMT بیش از ۳۰۰ میکرومتر، نامطلوب‌ترین پاسخ را به MPC می‌دهند.^{۶۰}

در گزارش دیگری که به تازگی منتشر شده نشان داده شد که در کوتاه‌مدت (تا ۶ هفته) چشم‌های با CMT اولیه مختلف، VA با تزریق IVB بیش‌تر از MPC بهبود یافته است. این پاسخ بهتر به IVB در چشم‌هایی با CMT بیش‌تر از ۳۵۰ میکرومتر تنها تا ۳۶ هفته باقی می‌ماند.^{۶۱} یک مطالعه، اثر روش‌های درمانی مختلف را بر انواع اشکال DME بررسی و اثر مفید MPC را تنها در نوع DME اسفنجی گزارش نمود.^{۶۲}

بر اساس گزارش بعضی از مطالعات، اثر IVB بر DME منتشر وابسته به الگوی OCT است؛ IVB بر نوع اسفنجی بیش‌تر از انواع CME و SRD مؤثر است.^{۶۳،۶۴}

توجه به این نکته حائز اهمیت است که تغییرات حدت بینایی در مبتلایان به DME همیشه موازی با تغییرات CMT نمی‌باشد. عواملی مانند مدت، وسعت و شدت ادم ماکولا، وجود آگزودای سخت در فووا و اندازه ایسکمی ماکولا، در دید نهایی بیمار مؤثر هستند.

تزریق پیش‌گیری داخل زجاجیه بواسیزوماب برای DME قبل از جراحی آب‌مرورید

پیش‌روی DME و ایجاد ادم ماکولای سیستیک (CME) از عوارض شایع بعد از جراحی آب‌مرورید در حضور رتینوپاتی دیابتی می‌باشد.^{۶۵-۶۷} نحوه بیماری‌زایی این عوارض مربوط به تغییرات و افزایش غلظت VEGF در پاسخ به آسیب‌های جراحی و التهاب است.^{۴۹} در یک مطالعه، ایجاد CME به دنبال جراحی آب‌مرورید در مبتلایان به رتینوپاتی دیابتی بررسی شد که در گزارش نهایی ۶ درصد از گروه شاهد و ۱۲ درصد از مبتلایان به دیابت تا هفته ۶ دچار CME بالینی شدند. در این گزارش افزایش شیوع تغییرات ماکولا با FA و OCT نشان داده شد. اگرچه تغییرات در OCT و FA اغلب بدون اثر واضح بر VA بود، نتایج نهایی دید در چشم‌های با رتینوپاتی خفیف تا متوسط بدون ادم قبلی ماکولا در ماه ۶ به خوبی چشم‌های طبیعی بود.^{۶۸}

مطالعات، استراتژی برنامه‌ریزی شده تزریقات ماهانه یا ۶ هفته یک بار را ترجیح می‌دهند در حالی که سایرین بیماران خود را بر اساس نیاز درمان می‌کنند. اگرچه نشان داده شده که با استفاده از تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب بهبودی VA همیشه موازی با کاهش CMT نمی‌باشد، اغلب مطالعات تزریقات مکرر IVB را برای حفظ CMT پایدار در این بیماران مورد تاکید قرار داده‌اند. با رواج بواسیزوماب نگرانی در مورد ایمنی آن نیز افزایش یافت. ولی بر اساس گزارش اغلب مطالعات، تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب عارضه جانبی قابل ملاحظه سیستمیک و موضعی ندارد. هزینه نسبی بواسیزوماب و سایر عوامل ضد VEGF هم موضوع قابل توجه دیگری است. مقایسه قیمت این عوامل نشان می‌دهد که قیمت عمده این داروها در محدوده ۱۹۵۰ دلار در هر دوز برای رانیبیزوماب، ۱۸۵۰ دلار در هر دوز برای VEGF-Trap Eye و ۹۹۵ دلار در دوز برای Pegaptanib و کم‌تر از ۵۰ دلار در هر دوز برای بواسیزوماب می‌باشد. به همین دلیل است که استفاده از بواسیزوماب به طور فزاینده‌ای رواج یافته است.^{۷۶،۷۷}

مطالعات آینده باید نقش ترکیب تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب با داروهای دیگری مثل داروهای ضد التهابی- غیراستروئیدی (NSAIDs) و هم‌چنین اکسیژن مکمل استنشاقی جهت درمان هیپوکسی در درمان DME را بررسی نمایند.^{۷۸-۸۰} علاوه بر این تحقیقاتی برای بررسی مولکول‌های هدف جدیدی به منظور پیش‌گیری یا به تعویق انداختن پیش‌روی DME و ایجاد استراتژی‌های جدید برای انواع آهسته رهش داخل چشمی عوامل ضد VEGF برای کاهش بار، هزینه و خطر تزریقات مورد نیاز است.

توصیف شواهد

جستجوی مقالات در دسامبر ۲۰۱۲ در PubMed بدون محدودیت تاریخی انجام شد و محدود به مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی بود. استراتژی جستجو استفاده از کلمات ادم دیابتی ماکولا، بواسیزوماب، آواستین، ایمنی بواسیزوماب، الگوی ادم ماکولای دیابتی، ایسکمی ماکولا و دوز و دفعات تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب بود.

بعدی بر اساس برنامه درمان بر پایه OCT در نظر گرفته شد^{۴۴-۴۲}. در مطالعه دیگر یک تزریق پایه IVB انجام شد و درمان مجدد تزریقی در موارد مورد نیاز صورت گرفت (نسبت به تزریقات برنامه‌ریزی شده)^{۳۹-۴۱}.

تزریق IVB با فواصل زمانی طولانی‌تر، به دلایل زیر منطقی به نظر می‌رسد: کاهش عوارض در بیماری‌های مزمن مانند DME و توجه به این نکته که غلظت IVB بالای میانگین غلظت مهارتی (۲۲ ng/ml) تا ۷۸ روز در زجاجیه باقی می‌ماند و هم‌چنین برای پیش‌گیری از آتروفی شبکیه که به دلیل مهار سیتوکین‌های محافظ عصبی رخ می‌دهد و برای حفظ نورون‌ها از آسیب‌های حاد و مزمن می‌باشد.^{۷۵-۷۳،۷۴}

به طور کلی به نظر می‌رسد مقادیر بالاتر IVB (بیش‌تر ۱/۲۵ میلی گرم) و تزریقات مکرر برنامه‌ریزی شده در DME در تمام موارد مناسب نمی‌باشد و درمان مجدد باید برای هر بیمار جداگانه تصمیم‌گیری شود. اگرچه ممکن است با فواصل طولانی‌تر تزریقات، درمان کم‌تر از حد معمول صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

مرور مقالات مختلف نقش مهمی را برای درمان دارویی ادم ماکولای دیابتی به کمک عوامل ضد VEGF پیشنهاد نمودند. هدف از این مقاله مروری نشان دادن نقش تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب به تنهایی یا در ترکیب با استروئید در مقایسه با روش استاندارد (لیزر فوتوکواگولاسیون ماکولا) در درمان DME است. علاوه بر این ایمنی، میزان، دفعات و فارماکوکینتیک تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب و میزان تاثیر ضخامت ماکولا و الگوی DME بر اساس OCT بر پاسخ به درمان بر اساس مقالات منتشر شده مورد بررسی قرار گرفت.

نشان داده شده است که تزریق IVB در درمان ادم ماکولای دیابتی اولیه و پایدار در کوتاه و بلندمدت تا ۲ سال موثر است. در اکثر مطالعات اثر مفید بیش‌تری با اضافه نمودن تریامسینولون داخل زجاجیه در DME گزارش نشده است. میزان بواسیزوماب داخل زجاجیه در درمان DME، ۱/۲۵ میلی گرم می‌باشد، اگرچه برنامه درمانی در مطالعات مختلف متفاوت بوده است، بعضی از

منابع

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular oedema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
2. Early treatment diabetic retinopathy study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1769-1806.
3. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-1602.
4. Elman ML, 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;117:1064-1077.
5. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and focal / grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-1449.
6. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal / grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245-251.
7. Kaiser PK. Antivasular endothelial growth factor agents and their development:therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-668.
8. Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacother* 2007;41:614-625.
9. Cunha-Vaz JG, Travassos A. Break down of the blood-retinal barriers and cystoids macular oedema. *Surv Ophthalmol* 1984;28:485-492.
10. Kristinsson JK, Gottfredsdottir MS, Stefansson E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1997;81:274-278.
11. Robison WG Jr, Laver NM, Jacot JL et al. Sorbinil prevention of diabetic - like retinopathy in the galactose-fed rat model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2368-2380.
12. Brownlee M. Biochemistry and Molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
13. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications, a unifying mechanism. *Diabetes* 54:1615-1625.
14. Chen YH, Lin SJ, Lin FY et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress- mediated mechanisms. *Diabetes* 56:1559-1568.
15. Shams N, Ianchulev T. Role of Vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19:335-344.
16. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occluding and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999;274:23463-23467.
17. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occluding content:vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. *Diabetes* 1998;47:1953-1959.
18. Esser S, Lampugnani MG, Corada M et al. Vascular endothelial growth factor induces VE- Cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci* 1998;111:1853-1865.
19. Hudry-Clergeon H, Stengel D, Ninio E, et al. Platelet-activating factor increases VE- cadherin tyrosine phosphorylation in mouse endothelial cells and its association with the ptdIns 3'- Kinase. *FASEB J* 2005;19:512-520.
20. Ciulla TA, Harris A, Laskany P et al. Ocular perfusion abnormalities in diabetes. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:468-477.
21. Miyamoto N, de Kozak J, Jeanny JC, et al. Placental growth factor - 1 and epithelial haemato - retinal barrier breakdown:potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2007;50:461-470.
22. Khaliq A, Foreman D, Ahmed A, et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Lab invest* 1998;78:109-116.
23. Cai W, Rook SL, Jiang ZY, et al. Mechanisms of hepatocyte growth factor-induced retinal endothelial cell migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1885-1893.
24. Clermont AC, Cahill M, Salti H, et al. Hepatocyte growth factor induces retinal vascular permeability via MAP- Kinase and PI-3 kinase without altering retinal haemodynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2701-2708.
25. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, et al. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3125-3130.
26. Harada C, Mitamura Y, Harada T. The role of cytokine and trophic factors in the epiretinal membranes:involvement of signal transduction in glial cells. *Prog Retin Eye Rec* 2006;25:149-164.
27. Meleth AD, Agron E, Chan CC, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4295-4301.
28. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Increased Levels of vascular endothelial growth Factor and interleukin- 6 in aqueous humour of diabetics with macular oedema. *Am J Ophthalmol* 2002;133:70-77.
29. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110:1690-1696.
30. Marumo T, Noll T, Schini-Kerth VB, et al. Significance of nitric Oxide and peroxynitrite in permeability changes of the retinal microvascular endothelial cell monolayer induced by vascular endothelial growth factor. *J Vasc Res* 1999;36:510-515.
31. El-Remessy AB, Abou-Mohamed G, Caldwell RW, et al. High glucose induced tyrosine nitration in endothelial cells:role of eNOS uncoupling and aldose reductase

- activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3135-3143.
32. European Medicines gency (EMA). Avastin (bevacizumab) Scientific discussion. Available at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/17199204en6.pdf>. Accessed tember 28, 2007.
 33. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-859.
 34. Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of Bevacizumab after single intravitreal injection in Humans. *Am J Ophthalmol* 2008;146:508-512.
 35. Zhu Q, Ziemessen F, Henke-Fahle S, et al. Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2008;115:1750-1755.
 36. Meyer CH, Krohne TU, Holz FG. Intraocular pharmacokinetics after a single intravitreal injection of 1.5mg Versus 3.0mg of Bevacizumab in Humans. *Retina* 2011;31:1877-1884.
 37. Stewart MW. Predicted biologic activity of intravitreal bevacizumab. *Retina* 2007;27:1196-1200.
 38. Davidovic SP, Nikolic SV, Curic NJ, et al. Changes of serum VEGF concentration after intravitreal injection of Avastin in treatment of diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:792-798.
 39. Sohelian M, Ramezani AR, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2007;27:1187-1195.
 40. Sohelian M, Ramezani AR, Bijanzadeh B, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:1142-1150.
 41. Sohelian M, Garfami KH, Ramezani A, et al. Two year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina* 2012;32:314-321.
 42. Diabetic Retinopathy clinical research network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-1867.
 43. Marey HM, Ellakwa AF. In travitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone acetamide as the primary treatment for diabetic macular edema. *Clin ophthalmol* 2011;5:1011-1016.
 44. Lim JW, Lee HK, Shin MC. Comparison of intravitreal Bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema:a randomized clinical trial. *Ophthalmologica* 2012;227:100-106.
 45. Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema;a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:483-489.
 46. 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;130:972-979.
 47. Mehta S, Blinder KJ, Shah GK, et al. Intravitreal Bevacizumab for the treatment of Refractory diabetic macular edema. *Ophthalmic surg, lasers imaging* 2010;41:323-329.
 48. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long- term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1053-1060.
 49. Gulkilik G, Taskapili M, Kocabora S, et al. Intravitreal bevacizumab for Persistent macular edema with proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* 2010;30:697-702.
 50. Catt research group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age- related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-1908.
 51. Terui T, Kondo M, Sugita T, et al. Changes in areas of capillary nonperfusion after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2011;31:1068-1074.
 52. Erol N, Gursoy H, Kimyon S, et al. Vision, Retinal thickness, and foveal avascular zone size after intravitreal bevacuzumab for diabetic macular edema. *Adv ther* 2012;29:359-369.
 53. Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, et al. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:957-963.
 54. 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;30:781-786.
 55. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688- 693.
 56. Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, et al. Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graef's Arch Clin Ophthalmol* 2001;239:96-101.
 57. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, et al. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001;131:44-49.
 58. Sanehez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, et al. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1588-1594.
 59. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, et al. Retinal thickness change after focal laser treatment of diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1994;78:827-830.
 60. Vemala R, Koshy S, Sivaprasad S. Qualitative and quantitative OCT response of diffuse diabetic macular oedema to macular laser photocoagulation. *Eye* 2011;25:901-908.
 61. Sohelian M, Ramezani A, Yaseri M, et al. Initial macular thickness and response to treatment in diabetic macular edema. *Retina* 2011;31:1564-1573.

62. Shrestha A, Khadka D, Karmacharya, et al. Is laser photocoagulation still effective in diabetic macular edema? Assessment with optical coherence tomography in Nepal. *Int J Ophthalmol* 2012;5:217-221.
63. Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, et al. visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2012;[Epub ahead of print].
64. Roh MI, Kim JH, Kwon OW. Features of optical coherence tomography are predictive of visual outcomes after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2010;224:374-380.
65. Kim SJ, Equi R, Bressler NM, Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:881-889.
66. Romero-Aroca P, Fernandez-Ballart J, Almena Garcia M, et al. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification:prospective study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1438-1444.
67. Degenring RF, Vey S, Kamppeter B, et al. Effect of uncomplicated phacoemulsification on the central retina in diabetic and non- diabetic subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:18-23.
68. Eriksson U, Alm A, Bjarnhall G, et al. Macular edema and visual outcome following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy and controls. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:349-359.
69. Fard MA, Yazdanei Abyane A, Malihi M. Prophylactic intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema (thickening) after cataract surgery:prospective randomized study. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:276-281.
70. Akincl A, Muftuoglu O, Altinsoy A, et al. Phacoemulsification with intravitreal Bevacizumab and triamcinolone acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract. *Retina* 2011;31:755- 758.
71. Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, et al. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema:results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:735-743.
72. Lam DS, Lai TY, Lee VY, et al. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema:six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009;29:292-299.
73. Gillies MC. What we don't know about Avastin might hurt us. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1478-1479.
74. Jin K, Zhu Y, Sun Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11946-11950.
75. Oosthuysen B, Moons L, Storkebaum E, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001;28:131-138.
76. Chapman JA, Beckey C. Pegaptanib:a novel approach to ocular neovascularization. *Ann pharmacother* 2006;40:1322-1326.
77. Web JA. Genentech decision expands access to bevacizumab. *Ophthalmol Times* 2008.
78. Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al. Supplemental Oxygen improves Diabetic macular edema: A pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:617-624.
79. Elbendary AM, Shahin MM. Intravitreal diclofenac Versus intravitreal trimcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2011;31:2058-2064.
80. Sohelian M, Karimi S, Ramezani A, et al. Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies. *Retina* 2010;30:509-515.