

Dirençli diyabetik makula ödemi tedavisinde kombine intravitreal triamsinolon – bevacizumab ile topikal nepafenak tedavisinin kısa dönem etkisi

Short term effect of combined intravitreal triamcinolone-bevacizumab with topical nepafenac treatment in refractory diabetic macular edema

Öz

Amaç: Anti-VEGF tedaviye dirençli diyabetik makula ödemi (DMÖ)'nde kombine intravitreal bevacizumab (İVB)-triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu ile beraber topikal nepafenak tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirmek. **Gereç ve Yöntemler:** Dirençli DMÖ'lü 16 hastanın 16 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalara kombine İVTA (2 mg, 0.05 ml)-İVB (1.25 mg, 0.05 ml) enjeksiyonu yapıldı ve 3 ay süre ile topikal nepafenak 3x1 uygulandı. Hastaların tam oküler muayeneleri yapıldı, düzeltilmiş görme keskinliği (DGK) ve santral makula kalınlığı (SMK) tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra tekrarlandı. **Bulgular:** Hastaların 9 (% 56)'u kadın, 7 (% 44)'si erkek olup ortalama yaşı 62,75±5,73 yıl (ortalama±standart sapma) idi. Kombine intravitreal enjeksiyon öncesi SMK 437.44±76.34 mikron olup kombine enjeksiyondan 1 ay sonraki SMK 366.56±61.15 mikron, 3 ay sonraki SMK ise 309.75±61.17 mikron olarak ölçüldü. Kombine enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki SMK değerlerindeki azalma anlamlıydı (p<0.05). Kombine intravitreal enjeksiyon öncesi DGK 1.29±0.84 Log Mar olup kombine enjeksiyondan 1 ay sonraki DGK 0.93±0.74 Log Mar, 3 ay sonraki DGK ise 0.89±0.72 Log Mar olarak ölçüldü. Kombine enjeksiyon öncesine göre, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki DGK değerlerindeki değişiklik anlamlıydı (p<0.05). Kombine enjeksiyondan 3 ay sonraki kontrolde 10 (% 62.5) hastaya tekrar intravitreal enjeksiyon gerekti. **Sonuç:** Anti VEGF tedaviye dirençli DMÖ'de kombine İVB-İVTA enjeksiyonu ile beraber topikal nepafenak uygulaması etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, diyabetik makula ödemi, nepafenak, triamsinolon asetonid.

Abstract

Purpose: To investigate the short term effect of combined intravitreal triamcinolone acetamide (IVTA) and bevacizumab (IVB) injection with topical nepafenac in diabetic macular edema (DME) refractory to anti-vascular endothelial growth factor. **Material and Methods:** 16 eyes of 16 patients with refractory DME were included the study. IVTA (2mg 0.05ml) and IVB (1.25mg 0.05ml) combined injection was performed and topical nepafenac was applied for three months. Ocular examination of patients was made, corrected visual acuity (CVA) and central macular thickness (CMT) repeated before the injection, 1 month and 3 months after the injection. **Results:** Nine (56 %) patients were women and 7 (44 %) patients were men and their mean age was 62,75±5,73 years. Before treatment CMT was 437.44±76.34 micron and 1 month after combined injection CMT was 366.56±61.15 micron and 3 months after CMT was 309.75±61.17 micron. There was significant reduction in CMT 1 month and 3 months after injection (p<0.05) with respect to CMT before treatment. Before treatment CVA was 1.29±0.84 Log Mar and 1 month after combined injection CVA was 0.93±0.74 Log Mar and 3 months after CVA was 0.89±0.72 Log Mar. There was significant change in CVA 1 month and 3 months after injection (p<0.05) with respect to CVA before treatment. Three months after combined injection 10 (62.5 %) patients needed intravitreal injection. **Conclusion:** Combined IVTA-IVB injection together with topical nepafenac treatment is safe and effective procedure in DME refractory to anti-VEGF therapy.

Key words: Bevacizumab, diabetic macular edema, nepafenac, triamcinolone acetamide

* Handan Bardak
** Murat Günay
* Mustafa Muhterem Ekim
* *** Yavuz Bardak

* Isparta Özel Kariyer Göz Hastanesi, Isparta
** Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Üsküdar, İstanbul.

*** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Isparta

Yazışma Adresi:
Dr. Handan Bardak
İstiklal Mah. 1115 sok No:14/2
Isparta
e-posta: handanbardak@yahoo.com.tr

Giriş

Diyabetik makula ödemi (DMÖ) tedavisinde laser fotokoagülasyon (LFK), kan şekeri regülasyonu ve hipertansiyonun kontrolü ile görme kayıpları % 50 oranında engellenebilmektedir (1). Son yıllarda hem 'Vascular endothelial growth factor' (VEGF) inhibitörü hem de triamsinolon asetonid (TA)'in intravitreal (İV) enjeksiyonunun DMÖ tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (2-4). Kortikosteroidlerin, anti-inflamatuar ve anti-proliferatif yolla ayrıca vasküler geçirgenliği azaltarak DMÖ'de etkili olduğu düşünülmektedir. Depo kortikosteroid süspansiyonu olan TA, İV enjeksiyon ile maksimum biyoyararlanımda etki etmektedir (5). Bevacizumab (Altuzan, Roche, Basel, İsviçre) ise, VEGF'in tüm isoformlarını hedef alan rekombinan, humanize monoklonal antikordur (6).

Her tedavi mevcut komplikasyonları da yanında getirir. En çok korkulan yan etki LFK için kalıcı skotom iken İV enjeksiyonlar için de endoftalmi riskidir. Ayrıca İVTA tedavisinde glokom ve katarakt da gelişebilir (2,7). Ayrıca intravitreal tedavi etkisinin devam etmesi için tekrarlanması gerekir. DMÖ'de, topikal nonsteroid anti-inflamatuar (NSAİ) bir ön ilaç olan nepafenak yardımcı tedavi olarak kullanılabilir, diğer tedavilere olan ihtiyacı azaltabilir.

Bu çalışmadaki amacımız, anti-VEGF tedaviye dirençli DMÖ'de kombine İVTA- bevacizumab (İVB) ile topikal nepafenak tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu geriye yönelik çalışmaya Ocak 2011 ile Ağustos 2013 yılları arasında kombine İVTA-İVB enjeksiyonu ile 3 ay süre ile topikal nepafenak (Nevanac®; Alcon Labs, Fort Worth, TX) 3x1 uygulanan anti-VEGF tedaviye dirençli DMÖ'lü 16 hastanın 16 gözü dahil edildi. Daha önce 1'er ay ara ile 3 veya daha fazla İV anti-VEGF (İV bevacizumab (İVB), İV ranbizumab (İVR)) tedavisi uygulanmasına rağmen santral makula kalınlığı (SMK) ölçümü, 300 mikron ve üzerinde olan diffüz DMÖ'lü hastalar İV anti-VEGF tedaviye dirençli DMÖ kabul edildi (8). Hastalar fundus floresin anjiyografi (FFA) ile incelendi. (Resimler: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b) Makula ve periferik retinada iskemik alanlar var ise iskemik alanları içeren LFK yapıldı. Gerekli hastalarda panretinal LFK,

fokal LFK'ya eklendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü psödo fakikdi ve en az 3 ay önce komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon-göz içi lens (hidrofilik akrilik) implantasyonu ameliyatı olmuştu. Hastaların hiçbirinde geçirilmiş vitreo-retinal cerrahi, glokom tanısı ve başka bir retinopati bulgusu yoktu.

Tedavi öncesi hastalardan İV enjeksiyonu uygulaması için aydınlatılmış onam formları alındı. Kombine enjeksiyon öncesi hastaların anamnezi alındı. Sistemik hastalıkları, yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Hastaların tam oküler muayeneleri yapıldı, göz içi basıncı (GİB) pnomatik tonometre ile ölçüldü (mmHg), düzeltilmiş görme keskinliği (DGK) Snellen ile ölçülüp Log Mar'a çevrildi. Spektral optik koherens tomografi (SOKT) (RTVue-100, Optovue Inc, Fremont, CA, USA) ile santral makula kalınlığı (SMK) (MM6 testi) ölçüldü.

Kombine İVTA-İVB enjeksiyonu öncesi göz çevresi derisi % 10 povidon-iodin ile temizlendi, blefarosta takıldı. Konjonktival kese ve korneaya % 5'lik povidon-iodin damlatıldı, 3 dakika bekledikten sonra konjonktiva ve kornea dengeli tuz solüsyonu ile yıkandı. Önce TA, insülin enjektörüne çekilip enjektör ucu yukarı bakacak şekilde bekletilerek TA kristallerinin enjektörün alt kısmına çökmesi beklendi. Daha sonra enjektör ucu yukarı bakarken enjektör içinde 0.05 ml (2 mg) TA kristalleri ve en az miktarda çözücü kalacak şekilde boşaltıldı. Diğer bir insülin enjektörüne 0.05 ml (1.25 mg) bevacizumab çekildikten sonra ilk enjektördeki TA ile birleştirilerek 0.1ml'lik TA-bevacizumab karışımı elde edildi. Hastalara topikal anestezi (proparakain) altında üst temporal alanda limbustan 3.5 mm uzaklıktan 26-Gauge insülin enjektörü ile elde edilen TA-bevacizumab karışımı enjekte edildi.

Kombine enjeksiyon sonrası gözler 1 gün kapatıldı, 3 gün moksifloksasin 4x1 topikal damla uygulandı. Hastalara kombine İV enjeksiyondan 1 gün sonra başlamak üzere 3 ay süre ile topikal nepafenak 3x1 uygulandı.

Hastaların oküler muayeneleri tedaviden 1gün, 1 hafta, 1ay ve 3ay sonra tekrarlandı. Kombine enjeksiyon tedavisi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonraki SMK ve DGK değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA)

programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra değişkenlerin takipteki ölçümleri için Wilcoxon Testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 16 hastanın 16 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 49 ile 71 yıl arasında değişmekte olup ortalama $62,75 \pm 5,73$ (\pm standart sapma) yıl olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 16 hastaya son bir yıl içinde daha önce başka merkezlerde veya kliniğimizde ortalama 5.25 ± 1.58 (en az-en çok: 3-9) kez İV anti-VEGF (İVB, İVR) enjeksiyonu uygulandığı hasta kayıt ve beyanlarından öğrenildi. Hastalarda kombine İVTA-İVB enjeksiyonu uygulaması esnasında daha önce yapılan İV enjeksiyonlardan dolayı dikkat çeken bir bulgu gözlenmedi.

Tablo 1'de kombine İV enjeksiyonu öncesi, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki SMK ve DGK değerleri toplu olarak sunuldu.

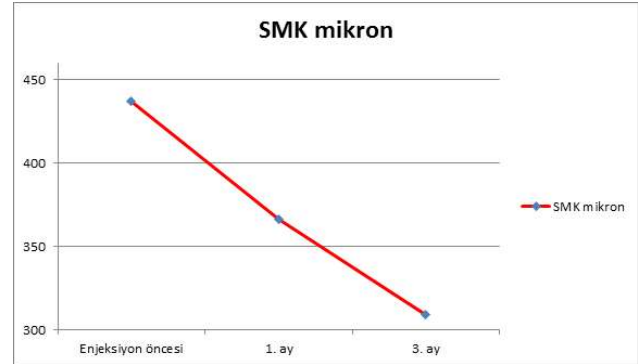
Tablo 1: Tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonra saptanan göz içi basıncı (mm Hg), santral makula kalınlığı (mikron), düzeltilmiş görme keskinliği (Log Mar).

	Santral Makula Kalınlığı mikron	Düzeltilmiş Görme Keskinliği Log Mar
TÖ	437.44 ± 76.34 (313-603)	1.29 ± 0.84 (0.3-2.65)
TS 1.ay	366.56 ± 61.15 (263-445)	0.93 ± 0.74 (0.2-2.5)
TS 3.ay	309.75 ± 61.17 (206-402)	0.89 ± 0.72 (0.1-2.35)
TÖ- TS 1.ay	$p = 0,012$	$P = 0,019$
TÖ- TS 3.ay	$p = 0,001$	$p = 0,014$
TS 1.ay-TS. 3 ay	$p = 0,011$	$p = 0,838$

[ortalama \pm standart sapma (en az-en çok)] p: Wilcoxon testi
TÖ: Tedaviden önce TS: Tedaviden sonra

Çalışmaya dahil edilen hastaların kombine İV enjeksiyonu öncesi SMK ölçümüne göre, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki SMK değerlerindeki azalma istatistiksel

olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0.012$, $p=0.001$). (Resimler: 1c, 2c, 3c) (Grafik 1).



Grafik 1: Tedavi öncesi, kombine enjeksiyondan bir ay ve 3 ay sonra topikal nepafenak kullanırken saptanan ortalama santral makula kalınlığı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kombine İV enjeksiyonu öncesi DGK ölçümüne göre, enjeksiyondan 1 ay ve 3 ay sonraki DGK değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0.019$, $p=0.014$) (Grafik 2).



Resim 1a: Tedavi öncesi, renkli fundus fotoğrafı.

de azaltırlar (13). Herhangi bir sebeple olan makula ödeminde İVTA kullanılabilmekte, İVTA ile günler içinde SMK'da hızlı azalma ve DGK'da artış elde edilebilmektedir (14). Karaçorlu ve ark. (15) daha önce LFK tedavisi uygulanmamış diffüz DMÖ'lü gözlemlere 4 mg/0,1 ml İVTA enjekte etmiş, DGK'da 3. ayda % 66 ve 6. ayda % 83.2 oranında artış, SMK'da ise tedavi öncesine göre 1. ayda % 40.8, 3. ayda % 66.6, 6. ayda ise % 58.3 oranında azalma bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda, İVTA tedavisi ile sağlanan DGK artışı ve SMK'daki azalmanın kalıcı olmadığı 4-5 ay sonra İVTA partiküllerinin kaybolmasıyla tekrar eski haline gerilediği vurgulanmaktadır (14,15). Sonuçta, enjeksiyonun tekrarlanması gerekir, ancak kortikosteroidlere bağlı olduğu düşünülen GİB'de yükselme ve katarakt gelişimi tekrar uygulamaları kısıtlamaktadır (14,15).

Son dönemde birçok araştırmada İV anti-VEGF (ranibizumab, bevacizumab gibi) ve TA'nın yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), koroidal neovaskülarizasyon, DMÖ, psödo-fakik kistoid makula ödemi gibi olgularda etkili olduğu fakat anti-VEGF ve TA'ya bağlı DGK artışı ve SMK azalması bir süre sonra başlangıç seviyesine geri döndüğü bildirilmektedir (3,4). Dolayısıyla ister anti-VEGF ister TA olsun İV enjeksiyonun tekrarlanması gerekir. Literatürde İVB tedavisine bağlı nadir de olsa üveitik reaksiyon, endoftalmi riski, kollateral gelişiminin engellenmesi, makular iskeminin artması, İVTA tedavisine bağlı da GİB'de yükselme ve katarakt gelişimi bildirilmiştir (9-12). Ayrıca enjeksiyon işlemi ile ilgili lens hasarı, hipotoni, retina dekolmanı, kataraktın ilerlemesi, endoftalmi, İV hemoraji gibi yan etkiler olabilir (16). Özellikle GİB'de yükselme ve katarakt gelişimi, TA'nın tekrar uygulanmasını kısıtlamaktadır (16). Çalışmamızda İVB ile İVTA enjeksiyonu kombine edilerek tedavi etkinliğinin artırılması hedeflendi.

Oftalmolojide NSAİ ilaçlar, göz içi ameliyatlarda pupil dilatasyonunu stabilize etmek, ameliyat sonrası ağrı ve inflamasyonu kontrol etmek (özellikle refraktif cerrahide), allerjik konjonktivit ve psödo-fakik kistik makula ödemi tedavi etmek için (17), ayrıca diyabetik retinopati, oküler tümör ve YBMD tedavisinde kullanılabilir (18). Diabetik retinopatili hastalarda inflamatuvar belirteçlerin yükseldiği, inflamasyonun vasküler hastalığın kötüye gidişini artırdığı bulunmuş (19,20) DMÖ'de bazı topikal NSAİ ilaçların vasküler geçirgenliği azaltmada teorik olarak etkisi olduğu bildirilmiştir (19). Nonsteroid anti-inflamatuvar bir ön ilaç olan nepafenakın hayvan deneylerinde arka

segmente penetre olabildiği tesbit edilmiştir (21,22). Nepafenak, kornea, iris, korpus siliare gibi dokularda da olmakla beraber en yüksek konsantrasyonda retina ve koroidde bulunan hidrolazlarla amfenaka hidrolize olur (19). DMÖ'de, 'NSAİ ilaçlar retinaya penetre olabilirse inflamatuvar süreci inhibe ederek vasküler geçirgenliği azaltabilir' hipotezine dayanarak topikal % 0.1 nepafenak tedavisine başlandı. Kern ve ark. (20), topikal nepafenak ile diyabeti indükleyen retinal prostaglandin E2, siklooksijenaz-2 ve süperoksit ürünlerinde önemli azalma sağlandığını bildirmiştir. Ayrıca lökositoz, retinal kapiller dejenerasyon ve endotel hücre apoptozisi gibi hücre ve morfolojik değişiklikler, nepafenak tarafından inhibe edilmiştir. Nepafenakın makula ödeminde SMK'yı azalttığını ve DGK'yı artırdığını bildiren çalışmalar vardır (21,22). Kronik psödo-fakik makula ödeminde % 0.1 diklofenak, % 0.4 ketorolak, % 0.1 nepafenak ve % 0.09 bromfenakin ile İVTA-İVB kombinasyonunun değerlendirilmesinde topikal NSAİ ilaçların, İVTA-İVB kombinasyonuna ek katkı sağladığı, nepafenak ve bromfenakinin 12-16 haftada SMK'yı azaltırken nepafenakin DGK'yı da artırdığı bildirilmiştir (23). Reis ve ark. (24) ise klinik olarak anlamlı DMÖ'de tek doz İV diklofenak (500µg/0.1 mL)'in sağladığı SMK'daki azalmanın anlamlı olmadığını bildirdiler. Çalışmamızda anti-VEGF tedaviye dirençli DMÖ hastalarında, kombine İVB-İVTA uygulamasına topikal nepafenak tedavisini eklenmesi ile etki süresi ve gücünün artırılması hedeflendi.

Nadiren, uzun süre topikal NSAİ ilaç kullanan hastalarda keratit gibi bazı korneal patolojiler gelişebilir (21). Çalışmamızda nepafenaka bağlı keratit veya başka bir komplikasyon izlenmedi.

Çalışmamızda ameliyattan sonra 1 ay ve 3 ay sonra saptanan DGK'lar karşılaştırıldığında anlamlı fark olmaması (p=0.838) bu dönemde DGK'nın nisbeten stabilize olduğunu gösterdi. Bu sonuçta çalışmamızda hastaların tümü psödo-fakik olmasının da etkili olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda tedaviden sonra 1 ay ve 3 ay sonra saptanan SMK'lar karşılaştırıldığında anlamlı fark olması (p=0.011) süregen bir hastalık olan DMÖ'de SMK'yı etkileyen faktörlerin dinamik olarak değiştiğini, yapılan tedavinin kalıcı stabilizasyon sağlamadığını ve tekrarlanması gerektiğini gösterdi.

Sonuç olarak; anti-VEGF tedavisine yanıt vermeyen DMÖ'de kombine İVTA-İVB tedavisi ile topikal nepafenak tedavisi etkin ve güvenilirdir.

Kaynaklar

- 1- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group: Report Number 1. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 1985 ; 103(12):1796-806.
- 2- Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2006; 113(9):1533-8.
- 3- Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2008 ;145(5):854-61.
- 4- Biarnes M, Mones J, Villali JR, Arias L. As-needed treatment with ranibizumab 0.5 mg in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.* 2011; 21(3): 282–9.
- 5- 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(8):1155-9.
- 6- Van Meter ME, Kim ES. Bevacizumab current updates in treatment. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22(6):586-91.
- 7- Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 2006; 26(9): 999-1005.
- 8- Kim J H, Kang S W, Ha H S, Kim J R. Vitrectomy combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for nontractional diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27(3): 186-93.
- 9- Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective b-isoform-selective inhibitor. *Diabetes.* 1997; 46 (9):1473-80.
- 10- Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006; 26(5):495-511.
- 11- Ozturk BT, Kerimoglu H, Bozkurt B, Okudan S. Comparison of intravitreal bevacizumab and ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011; 27 (4): 373–7.
- 12- Ford JA, Elders A, Shyangdan D, Royle P, Waugh N. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *BMJ Ophthalmol.* 2012; 345:e5182. doi: 10.1136/bmj.e5182.
- 13- Edelman J, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res.* 2005;80(2):249-58.
- 14- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008; 115 (9):144-7.
- 15- Karaçorlu M, Özdemir H, Karaçorlu S. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular edema. *Eye.* 2005 Apr;19(4):382-6.
- 16- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, 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(3):245-51.
- 17- Flach AJ. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002; 42(1):1-11.
- 18- Schoenberger SD, Kim SJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for retinal disease. *Int J Inflam.* 2013; 2013:281981. doi: 10.1155/2013/281981.
- 19- Ke TL, Graff G, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. In vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation.* 2000;24 (4):371–84.
- 20- Kern TS, Miller CM, Du Y, Zheng L, Mohr S, Ball SL, et al. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology. *Diabetes.* 2007; 56 (2): 373–9.
- 21- Callanan D, Williams P. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2008 Dec;2(4):689-92.
- 22- Hariprasad SM, Callanan D, Gainey S, He YG, Warren K. Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1%. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23(6):585-90.
- 23- Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2010; 30(2):260-6.
- 24- Reis AC, Vianna RN, Reis RS, Cardoso GP. Intravitreal injection of ketorolac tromethamine in patients with diabetic macular edema refractory to retinal photocoagulation. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia,* 2010; 73(4) 338–42.