

Diabetik Makula Ödemli Olgularda Hasta Profillerinin Uygulanan Grid Lazer Fotokoagulasyon Tedavi Sonuçları Üzerine Etkisinin Belirlenmesi*

Evaluation of the Effect of Patients' Profiles on the Results of Grid Laser Photocoagulation Therapy Applied to Patients with Diabetic Macular Edema

Cemil APAYDIN¹, Yusuf AKAR², Filiz İ. MÜFTÜOĞLU³, Meryem ALTIN³

ÖZ

Amaç: Klinik olarak anlamlı diabetik makula ödemli olgularda hasta karakterlerinin uygulanan grid lazer tedavi sonuçları üzerine etkilerinin belirlenmesi.

Gereç ve Yöntem: Klinik olarak anlamlı diabetik makula ödemi nedeniyle grid lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanan 76 hastanın 99 gözü retrospektif olarak çalışma kapsamına alındı. Lazer tedavisi sonrasında altı aydan az süreyle izlemi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki tam göz muayeneleri gerçekleştirildi. Tüm hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 3. aylarında fundus florescein anjiyografileri değerlendirildi. Tedavinin sonucuna etkileri izlenmek üzere lazer tedavisi öncesi hasta yaşı, cinsiyet, diabet süresi, antidiabetik tedavi (oral antidiabetik veya insulin kullanımı), hipertansiyon, nefropati, kan lipid seviyesi ve sigara kullanımı gibi hasta karakterleri analiz edildi. Kan glukoz, kreatinin, Na, K, Cl ve HbA1c düzeyleri değerlendirildi. Çalışmanın istatistiksel analizinde student t testi, korelasyon analizi ve çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların ortalama yaşı 56.3±7.4 yıl olarak saptandı. Grid lazer fotokoagulasyon tedavisi sonrasında insulin tedavisi alan (n: 46), elli yaş üstü grupta bulunan (n: 56), diabet süresi 15 yıldan fazla olan (n: 59), hipertansiyonu bulunan (n: 63), nefropatisi olan (n: 19) ve hiperlipidemisi olan (n:44) hastaların son tashihli görme keskinlikleri anlamlı olarak düşük bulundu (odd oranları sırasıyla; 3.21, 3.01, 2.86, 1.94, 1.88 ve 1.67; tüm p değerleri, <0.05). Sigara içimi (p>0.05) ve cinsiyet (p>0.05) faktörlerinin lazer tedavisi sonrası son görme keskinliğini anlamlı olarak etkilemediği saptandı.

Sonuç: İnsülin tedavisi alan, ileri yaş grubunda, hipertansiyon, uzun süreli diabet rahatsızlığı, nefropatisi ve hiperlipidemisi olan hastalarda klinik olarak anlamlı makula ödemi nedeniyle uygulanan grid lazer tedavileri sonucunda elde edilen son görme keskinlikleri diğer gruplardan anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diabet, makula ödemi, grid lazer, hasta profili.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of patients' profile on the results of grid laser photocoagulation therapy applied to patients with diabetic macular edema.

Materials and Methods: Charts of a total of 76 patients (99 eyes) with clinically significant diabetic macular edema were retrospectively evaluated. Those who were followed up for less than 6 months were excluded from the study. Complete ocular examination including the visual acuity, intraocular pressure measurements were performed before and 1, 3 and 6 months after the laser therapy. All patients underwent fundus fluorescein angiography before and 3 months after the laser. Several parameters, such as age, gender, diabetes duration, antidiabetic therapy (oral antidiabetics or insulin use), hypertension, nephropathy, blood lipid profile and cigarette usage, were inquired before the laser therapy to assess the effect of patient characteristics on the laser treatment. Blood glucose, creatinine, Na, K, Cl and HbA1c levels were evaluated. Student t test, correlation analysis and multivariate logistic regression analysis were used for the statistical analysis of the study.

Results: Average age of the patients in the study was 56.3±7.4 years. Final visual acuity of those who were under insulin treatment (n: 46), over 50 years of age (n: 56), diabetes duration more than 15 years (n: 59), hypertension (n: 63), nephropathy (n:19) and hyperlipidemia (n:44) were found to be significantly less than the opposite group (odds ratios were: 3.21, 3.01, 2.86, 1.94, 1.88 ve 1.67, respectively; all p values, <0.05). Cigarette smoking (p>0.05) and gender (p>0.05) factors were found to have no significant effect on final visual acuity after the laser treatment.

Conclusion: Those diabetic patients with clinically significant macular edema who were with insulin treatment, advanced age, hypertension, long diabetes duration, nephropathy and hyperlipidemia seemed to response poorly, in terms of final visual acuity, to grid laser photocoagulation therapy.

Key Words: Diabetes, macular edema, grid laser, patient profile.

Ret-Vit 2007;15:17-20

Geliş Tarihi : 21/08/2006

Kabul Tarihi : 26/12/2006

Received : August 21, 2006

Accepted: December 26, 2006

* Kısmen, 38. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde (Antalya-2006) bildiri olarak sunulmuştur.
1- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Antalya, Prof. Dr.
2- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Antalya, Doç. Dr.
3- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Antalya, Dr.

1- M.D. Professor, Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Antalya/TURKEY
APAYDIN C., kcapaydin@akdeniz.edu.tr
2- M.D. Associate Professor, Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Antalya/TURKEY
AKAR Y., yakar@akdeniz.edu.tr
3- M.D. Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Antalya/TURKEY
MÜFTÜOĞLU F.İ.,
ALTIN M.,

Correspondence: M.D. Professor, Cemil APAYDIN
Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology
Antalya/TURKEY

GİRİŞ

Yirmi yılı aşkın diabeti olan Tip I diabetik hastaların %90'unda ve Tip II diabetik hastaların ise %60'unda diabetik retinopati geliştiği bildirilmiştir.¹ Tip II diabetik hastalarda yapılan önceki prospektif klinik çalışmalarda hiperglisemi şiddeti ile mikrovasküler komplikasyonlar, sensoryel nöropati, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar ve makrovasküler mortaliteler arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.^{2,3} Diabetik retinopatisi gelişen hastalarda santral görme keskinliği makula ödemi veya değişen derecelerdeki retina iskemisine bağlı olarak azalabilir. İskemili olgular lasere cevap vermezken ödemli olgularda yüzgüldürücü sonuçlar alınabilmektedir. Diabetik hastalarda retina kapillerlerinde görülen tıkanma sonucu doku hipoksisi ve otoregulasyon mekanizmasına bağlı olarak arteriollerde dilatasyon karşılaşılmaktadır.⁴ Laser fotokoagülasyon tedavisi sonrası koroid tabakasından iç retina tabakasına doğru oksijen akımı olmaktadır.^{5,6} Artan oksijen konsantrasyonları ise otoregulasyona bağlı arteriollerde daralmalara yol açmaktadır.⁷ Böylelikle retina ödemi azalmakta görme keskinliği artmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda, makula ödemi için uygulanan laser fotokoagülasyon tedavisinin görme keskinliği üzerine etkilerini değiştirebilen bazı sistemik risk faktörleri üzerinde çalışılmış ancak etkilerinin anlamlılığı üzerinde tam bir fikir birliğine varılmamıştır.^{8,9} Çalışmamızda, klinik olarak anlamlı diabetik makula ödemli olgularda hasta karakterlerinin uygulanan grid lazer tedavi sonuçları üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina biriminde klinik olarak anlamlı diabetik makula ödemi nedeniyle grid lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan 76 hastanın (32 kadın, 44 erkek) 99 gözü retrospektif olarak çalışma kapsamına alındı. Proliferatif diabetik retinopatisi olan, önceden panretinal fotokoagülasyon tedavisi alan ve lazer tedavisi sonrasında altı aydan az süreyle izlemi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki tam göz muayeneleri (görme keskinliği, refraksiyon, göz içi basıncı, biyomikroskopi, funduskopi) gerçekleştirildi. Tüm hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 3. aylarında fundus floresein anjiyografileri değerlendirildi. Grid lazer fotokoagülasyonu; argon yeşil lazer kullanılarak (100µ/0.1 sn, 100 mW, 65-90 atım) gerçekleştirildi. İşlem sırasında ve sonrası lazere bağlı olarak bir komplikasyon gelişmedi.

Tedavinin sonucuna etkileri izlenmek üzere lazer tedavisi öncesi hasta yaşı, cinsiyet, diabet süresi, metabolik kontrol (oral antidiyabetik veya insulin kullanımı), hipertansiyon, kan lipid seviyesi ve sigara kullanımı gibi hasta karakterleri analiz edildi. Kan glukoz ve HbA1c düzeyleri değerlendirildi. Çalışmanın istatistiksel analizinde student t testi, korelasyon analizi ve çoklu regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubundaki hastaların ortalama yaşı 56.3 ± 7.4 yıl olarak saptandı. Tablo'da hastalarımızın tedavileri boyunca görme keskinliklerinde olan değişimler gösterilmiştir. Grid lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrasında insülin tedavisi alan (n:46), elli yaş üstü grupta bulunan (n:56), diabet süresi 15 yıldan fazla olan (n:59), hipertansiyonu (n: 63), nefropatisi olan (n:19) ve hiperlipidemisi olan (n:44) hastaların son tashihli görme keskinlikleri anlamlı olarak düşük bulundu (odd oranları sırasıyla; 3.21, 3.01, 2.86, 1.94, 1.88 ve 1.67; tüm p değerleri, <0.05). Sigara içimi ($p>0.05$) ve cinsiyet ($p>0.05$) faktörlerinin lazer tedavisi sonrası son görme keskinliğini anlamlı olarak etkilemediği saptandı. Tedavi öncesi HbA1c seviyesi ile görme keskinlikleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Erken tedavi diabetik retinopati çalışma grubu, makula laser tedavisinin klinik olarak anlamlı makula ödeminde orta düzey görme azalma riskini yarı yarıya azalttığını göstermiştir.⁹ Snellen eşelinde bir sıra iyileşme tedavi edilmeyen %20 gözde görülürken tedavi edilenlerde bu oran %40 olarak saptanmıştır. Esgin ve ark., diabetik makülopati tanısı ile takip edilen hastalarda uygulanan modifiye grid veya fokal argon yeşil lazer fotokoagülasyon tedavisinin görsel sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, klinik olarak anlamlı makula ödeminin tedavisinde maküler fotokoagülasyon tedavisinin, görmenin korunmasında etkin bir tedavi yöntemi olduğunu önesürmüştür.¹⁰ Yaklaşık son 30 yılı aşkın bir süredir laser fotokoagülasyonu diabetik retinopati tedavisinde vazgeçilmez bir tedavi seçeneği durumundadır. Fakat tüm bu tedavi gelişmelerine rağmen diabetik retinopati diabet hastalarındaki temel görme azalması ve körlük nedeni olmaya devam etmektedir.¹¹ İngiltere prospektif diabetik retinopati çalışma grubu, kan basıncının sıkı olarak kontrol edilmesinin etkinliğini göstermiştir.⁹ Olguların yaklaşık olarak üçte biri kan basıncı kontrolünde en az üç oral tedavi ilacına ihtiyaç göstermektedir. Retinadaki sert eksuda mevcudiyeti ile yüksek serum kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir.¹² Diğer yandan erken diabetik retinopati çalışma grubu kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri düşük olan hastalarda retinal eksuda geliştirme riskinin normal lipid profilli hastalara göre daha az olduğu bildirilmektedir.¹³ Ayrıca yüksek kolesterol ve trigliserit seviyeleri olan hastalarda retinal eksuda geliştirme hızının %50 daha fazla olduğu gösterilmiştir.¹¹ Ciddi düzeydeki retina sert eksudaları zaman içerisinde subretinal fibrosise ilerleme riskleri olduğu hatırlandığında lipid profillerindeki artışların önemi daha açık hale gelmektedir.¹⁴

Çalışmamızda, grid lazer fotokoagülasyon tedavisi sonrasında insülin tedavisi alan, elli yaş üstü grupta bulunan, diabet süresi 15 yıldan fazla olan, hipertansiyonu, nefropatisi olan ve hiperlipidemisi olan hastaların son tashihli görme keskinlikleri, tedavi öncesi bu grupta olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu. A rt-

| | Lazer tedavisi öncesi | LTS 1. ay | LTS 3. ay | P |
|----------------------------------|-----------------------|-----------|-----------|-------|
| İnsülin tedavisi alan (n: 46) | 0.28±0.19 | 0.29±0.22 | 0.31±0.24 | <0.05 |
| İnsülin tedavisi almayan (n: 53) | 0.37±0.22 | 0.35±0.29 | 0.47±0.29 | <0.05 |
| >50 yaş grup (n: 56) | 0.26±0.18 | 0.27±0.18 | 0.29±0.18 | <0.05 |
| <50 yaş grup (n: 43) | 0.37±0.15 | 0.37±0.22 | 0.42±0.19 | <0.05 |
| Diabet süresi >15 yıl (n: 59) | 0.17±0.14 | 0.15±0.18 | 0.23±0.19 | <0.05 |
| Diabet süresi <15 yıl (n: 40) | 0.48±0.26 | 0.42±0.33 | 0.54±0.30 | <0.05 |
| Hipertansiyon (+) (n: 63) | 0.38±0.13 | 0.35±0.19 | 0.42±0.17 | <0.05 |
| Hipertansiyon (-) (n: 36) | 0.27±0.24 | 0.26±0.27 | 0.36±0.28 | <0.05 |
| Nefropati (+) (n: 19) | 0.26±0.23 | 0.18±0.29 | 0.29±0.31 | <0.05 |
| Nefropati (-) (n: 80) | 0.39±0.17 | 0.35±0.22 | 0.41±0.19 | <0.05 |
| Hiperlipidemi (+) (n: 44) | 0.28±0.25 | 0.25±0.29 | 0.33±0.31 | <0.05 |
| Hiperlipidemi (-) (n: 55) | 0.35±0.22 | 0.28±0.26 | 0.44±0.25 | <0.05 |
| Sigara içimi (+) (n: 39) | 0.38±0.19 | 0.34±0.23 | 0.39±0.22 | <0.05 |
| Sigara içimi (-) (n: 60) | 0.27±0.26 | 0.26±0.28 | 0.39±0.24 | <0.05 |
| Cinsiyet (32 Kadın) (n: 41) | 0.35±0.25 | 0.31±0.28 | 0.38±0.26 | <0.05 |
| Cinsiyet (44 Erkek) (n: 58) | 0.29±0.22 | 0.26±0.27 | 0.33±0.29 | <0.05 |

- LTS: lazer tedavisi sonrası
- n: İncelenen göz sayısı
- P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1: Farklı hasta profillerinin klinik olarak anlamlı makula ödemi tedavisinde uygulanan grid lazer tedavi sonrası ortalama görme keskinliklerine olan etkileri.

miş kan lipid profilinin makula ödemeine bağlı morbidite riskini arttırdığı bildirilmektedir.¹⁵ Klinik olarak anlamlı makula ödemi olan hiperlipidemili hastalarda uygulanacak oral atorvastatin tedavisinin sert eksuda miktarı ve subfoveal lipid depozitlerini azalttığını gösterilmiştir. Taner ve ark., diabete bağlı olarak fokal makulopati saptanan 30 göze fokal, diffüz makulopati saptanan 28 göze grid tarzı argon lazer uyguladıkları çalışmalarında, lazer uygulaması sonrasında büyük oranlarda görmenin korunduğunu, sistemik sorunların eşlik ettiği olgularda tedaviye yanıtın azaldığını göstermişlerdir.¹⁶ Önceki klinik çalışmalar hipertansiyonun proliferatif diabetik retinopatiye ilerleme riskini anlamlı bir şekilde arttırdığını ortaya koymuştur.¹⁷ Sistolik kan basıncıyla diabetik retinopati insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir.¹⁸ Aiello ve ark. böbrek yetmezliği bulunan bazı diabetik hastaların dializ sonrasında makula ödemlerinde düzelme olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁹ Renal hastalıklara bağlı olarak sıvı tutulumunun retinadaki kapiller sızdırmayı hızlandırdığı bildirilmektedir.²⁰ Nefropatinin düzeltilmesinin makula ödemi azaltabileceği ileri sürülmektedir.²⁰

Çalışmamızda, sigara içimi ve cinsiyet faktörlerinin lazer tedavisi sonrası son görme keskinliğini anlamlı olarak etkilemediği saptandı. Literatürde yapılan önceki klinik çalışmalarda da sigara içimi ile diabetik retinopati, proliferasyon ve diabetik makula ödemi sıklıkları arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.^{1,11}

Mevcut çalışmanın temel eksiği tedavi öncesi ve sonrasında makulanın tomografik incelemesinin gerçekleştirilememiş olmasıdır. Kliniğimizde optik koherans tomografisinin (OCT) olmaması nedeniyle hastalarda tedavi öncesi ve sonrası makula kalınlık analizleri yapılması mümkün olmamıştır. OCT'nin, grid lazer tedavisine

olumlu yanıt vermeyen hastalarda vitremakular traksiyon sendromu gibi klinik patolojilerin aydınlatılmasında çok daha güvenilir bir rol oynadığı da bilinmektedir. Bu gibi hastaların tedavisinde vitrektomi temel tedavi prensibini oluşturmaktadır.²¹

Sonuç olarak; diabetik makula ödemli hastalar tedavisiz bırakıldığında görme keskinliğindeki düşüşün geri dönüşünün zor olduğu bildirilmiştir.²² Uygulanan makula lazer tedavisinin temel amacı mevcut görme keskinliğini sabit tutabilmek ve daha fazla azalmasının önüne geçmeye çalışmaktır. Çalışmamızda elde edilen bulgular, grid lazer fotokoagülasyonun klinik olarak anlamlı diabetik makula ödemi tedavisinde etkili bir tedavi alternatifi olduğunu göstermektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, nefropati, ileri hasta yaşı, insülin tedavisi alımı ve uzun diabet süresi gibi hastaya bağlı karakterler grid lazer tedavisi sonucu görme keskinliğini olumsuz etkileyen temel parametrelerdir.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein B, Moss S, et al.: The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is more than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984;102:527-532.
2. Klein R.: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care. 1995;18:258-268.
3. Pirart J.: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care. 1978;1:168-188.
4. Hickam JB, Frayser R.: Studies of the retinal circulation in man. Circulation. 1966;33:302-316.
5. Stefansson E, Landers MB III, Wolbarsht ML.: Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation, vitrectomy and lensectomy. Trans Am Ophthalmol Soc. 1981;79:307-334.

6. Stefansson E, Machemer R, de Juan E, et al.: Retinal oxygenation and laser treatment in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1992;113:36-38.
7. Gottfredsdottir MS, Stefánsson E, Jonasson F, et al.: Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:64-67.
8. Yanyalı A, Karaağaç H, Bayrak Y ve ark.: Diffüz Diyabetik Maküla Ödemli Olgularda Grid Laser Fotokoagülasyon Sonrası Görsel Sonuçları Etkileyen Risk Faktörleri. *T Oft Gaz.* 2003;33:394-400.
9. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ.* 1998;317:703-713.
10. Esgin H, Uzun A, Erda S.: Diabetik Maküler Ödemde Fotokoagülasyon Sonuçlarımız. *Ret-Vit.* 1999;7:196-202 .
11. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, et al.: Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2001;108:572-585.
12. Klein BE, Moss SE, Klein R, et al.: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology.* 1991;98:1261-1265.
13. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, et al.: Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol.* 1996;114:1079-1084.
14. Fong DS, Segal PP, Myers F, et al.: Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. *ETDRS report 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol.* 1997;115:873-87.
15. Gupta A, Gupta V, Thapar S, et al.: Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:675-682.
16. Taner P, Akarsu C, Ergin A ve ark.: Diabetik Makulopatide Argon Lazer Fokal ve Grid Fotokoagülasyon Sonrası Görsel Sonuçlarımız ve Tedavinin Başarısını Etkileyen Faktörler. *Ret-Vit.* 2001;9:232-239.
17. Kostraba JN, Klein R, Dorman JS, et al.: The epidemiology of diabetes complications study. IV. Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol.* 1991;133: 381-391.
18. Lloyd CE, Klein R, Maser RE, et al.: The progression of retinopathy over 2 years: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study. *J Diabetes Complications.* 1995;9:140-148.
19. Aiello LM, Rand LI, Briones JC, et al.: Nonocular clinical risk factors in the progression of diabetic retinopathy (Little HL, Jack RL, Patz A and Forsham PH, Editors, *Diabetic Retinopathy*, Thieme-Stratton; Stuttgart; G. Thieme Verlas, New York; New York,1983.
20. Bresnick GH.: Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology.* 1986;93:989-997.
21. Ohkoshi K.: Visual prognosis and prognostic risk factors after photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2005;109:210-217.
22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.: Photocoagulation for diabetic macular edema. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796-1806.