



Diyabetik Maküla Ödeminde Unilateral ve Bilateral Uygulanan İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Anatomik ve Görsel Sonuçları

Anatomical and Visual Outcomes of Unilateral and Bilateral Intravitreal Ranibizumab Treatment Applied in Diabetic Macular Edema

Erdoğan Bozkurt¹, Osman Öndaş²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars; ²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum; Türkiye

ABSTRACT

Aim: Comparison of anatomical and visual results of unilateral and bilateral intravitreal ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema.

Material and Method: The files of patients with diabetic macular edema (DME) who underwent intravitreal ranibizumab (IVR) for a total of 3 times between April 2012 and May 2017 were reviewed retrospectively at Ataturk University Ophthalmology Department. Age, gender, duration of diabetes, duration between complaints and first ranibizumab treatment, other treatments, follow-up period, intraocular pressure, best corrected visual acuity (BCVA) were recorded. The paired-t test was used for statistical analysis, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: 120 eyes of 80 patients with DME, whose 43 were males, 37 were females and 59–82 years old were included. 40 patients were treated unilaterally because of DME and 40 patients were treated bilaterally due to DME. Mean BCVA was 0.19 ± 0.23 (Snellen) in unilateral cases, 0.21 ± 1.35 in the right eye, 0.29 ± 0.76 in the left eye in bilateral case ($p > 0.05$) at the time of admission, in the 6th month, the mean values were 0.42 ± 0.32 , 0.53 ± 2.59 , 0.49 ± 1.92 ($p > 0.05$), respectively. Mean central foveolar thickness (CFT) was $458.1 \pm 177.6 \mu\text{m}$ in unilateral cases, $412.5 \pm 233.8 \mu\text{m}$ in right eye and $463.2 \pm 721.9 \mu\text{m}$ in left eye ($p > 0.05$) in bilateral cases. After treatment, at the 6th month, respectively; mean CFT was $301.3 \pm 129.6 \mu\text{m}$, $297.3 \pm 316 \mu\text{m}$, $280.1 \pm 317.3 \mu\text{m}$ ($p > 0.05$).

Conclusion: We didn't determine any significant change in CFT and BCVA in the other eyes of the patients applied unilateral IVR. When comparing unilateral IVR with bilateral IVR, we conclude that there isn't statistically significant difference in terms of changes in BCVA and CFT and there isn't synergistic effect of bilateral IVR administration.

Key words: diabetic macular edema; visual acuity; intravitreal ranibizumab; central macular thickness

ÖZET

Amaç: Diyabetik makula ödemi olan hastalarda unilateral ve bilateral uygulanan intravitreal ranibizumab tedavisinin anatomik ve görsel sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Nisan 2012-Mayıs 2017 tarihleri arasında diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan ve birer ay ara ile toplam 3 kez intravitreal ranibizumab (İVR) enjeksiyonu uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, diyabetin süresi, şikayetler ile ilk ranibizumab tedavisi arasındaki süre, uygulanan diğer tedaviler, takip süresi, göz içi basıncı, görme keskinliği (EDGK) kaydedildi. İstatistiksel analizlerde paired-t testi kullanıldı, $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya; DMÖ olan 43'ü erkek, 37'si kadın, yaşları 59–82 olan, 80 hastanın 120 gözü dahil edildi. 40 hasta unilateral, 40 hasta bilateral DMÖ nedeniyle tedavi edildi. İlk kez tedavi gören hastalara birer ay ara ile toplam 3 kez İVR enjeksiyonu uygulandı. Ortalama diyabet süresi unilateral olgularda 10,6 yıl, bilateral olgularda 11,2 yıl idi. Şikayetler ile ilk ranibizumab tedavisi arasındaki süre, unilateral olgularda 21 gün, bilateral olgularda 18 gün idi. Takip süresi unilateral olgularda ortalama 6,3 ay, bilateral olgularda 6,7 ay idi. Başvuru anında ortalama EDGK unilateral olgularda $0,19 \pm 0,23$ (Snellen), bilateral olgularda sağ gözlerde $0,21 \pm 1,35$, sol gözlerde $0,29 \pm 0,76$ ($p > 0,05$), 6. ayda ise sırasıyla $0,2 \pm 0,32$, $0,53 \pm 2,59$, $0,49 \pm 1,92$ ($p > 0,05$) idi. OCT incelemesinde; başvuru anında ortalama santral foveolar kalınlığı (SFK) unilateral olgularda $458,1 \pm 177,6 \mu\text{m}$, bilateral olgularda sağ gözlerde $412,5 \pm 233,8 \mu\text{m}$, sol gözlerde $463,2 \pm 721,9 \mu\text{m}$ ($p > 0,05$), tedavi sonrası 6. ayda ise sırasıyla; $301,3 \pm 129,6 \mu\text{m}$, $297,3 \pm 316$, $280,1 \pm 317,3 \mu\text{m}$ ($p > 0,05$) idi.

Sonuç: Unilateral İVR uygulanan hastaların diğer gözlerinde SFK'ında ve görme düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. Bilateral ve unilateral İVR uygulamaları kıyaslandığında, EDGK ve SFK'ındaki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı ve bilateral İVR uygulamasının sinerjistik etkisinin olmadığı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: diyabetik makula ödemi; görme keskinliği; intravitreal ranibizumab; santral foveolar kalınlık

Erdoğan Bozkurt, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kars, Tel. 0506 615 77 88 Email. dverdinbozkurt@hotmail.com
Geliş Tarihi: 22.10.2018 • Kabul Tarihi: 01.12.2018

Giriş

Diyabetik makula ödemi görme kaybının en yaygın sebeplerinden biridir. Mikroanevrizmalardan direkt sıvıyı ya da iç retina tabakalarındaki hipoksinin vasküler endotelial büyüme faktör (VEBF), interlökin 1–6 gibi vasküler geçirgenliği artıran faktörlerin salınımına neden olmasıyla ortaya çıkan klinik bir tablodur. Eğer hipoksi uzun süre devam ederse makulada geri dönüşsüz yapısal değişiklikler oluşmakta ve görme kaybı kalıcı bir hale gelmektedir. Tedavinin temel amacı spontan regresyon olmadığı durumlarda ödemin süresini azaltarak fotoreseptör hasarının en aza indirilmesidir¹. Diabetik retinopatinin ciddiyetine bağlı olarak makula ödemi sıklığı da artmaktadır. Hafif nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR)'de %3, orta/ciddi NPDR'de %38, proliferatif DRP'de %71 oranında makula ödemi bildirilmiştir².

Diyabetik makula ödemi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış tedaviler lazer fotokoagülasyon, intravitreal uygulanan kortikosteroidler ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEBF) ajanlarıdır³. DMÖ tedavisinde günümüzde en sık tercih edilen yöntem ise intravitreal anti VEBF uygulamasıdır⁴.

Bu çalışmadaki amacımız diyabetik retinopatili hastalarda bilateral uygulanan intravitreal ranibizumab (İVR) tedavisinin diğer gözdeki makula ödemi üzerine sinerjistik etkisinin olup olmadığı ve unilateral İVR uygulamalarının diğer gözdeki makulayı etkileyip etkilemediğini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Nisan 2012-Mayıs 2017 tarihleri arasında diabetik makula ödemi (DMÖ) olan ve 1'er ay ara ile toplam 3 kez, 10 mg/ml intravitreal ranibizumab enjeksiyonu uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, diyabetin süresi, şikayetler ile ilk ranibizumab tedavisi arasındaki süre, uygulanan diğer tedaviler, takip süresi, göz içi basıncı (GİB), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) kaydedildi. İlk muayenelerde ve kontrollerde ayrıntılı oftalmolojik muayene sonrasında; renkli fundus fotoğrafı, fundus floresin anjiyografi, optik koherens tomografi (OCT) (Zeiss Cirrus HD-OCT Germany) çekildi. İstatistiksel analizlerde paired-t testi, varyans (ANOVA) analizi ile, kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirilmiştir, $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulundan 04,10,2018 tarihinde 06/15 sayı ile onam alınmıştır. Hastaların dosyalarındaki bilgilerin bilimsel araştırma için kullanılacağı, her türlü kişisel bilgilerinin saklı kalacağına dair hastalara bu konuda bilgi verilmiştir. Bununla birlikte çalışmamız Helsinki Bildirgesi etik ilkelerine uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Göz içi enjeksiyon uygulaması: İntravitreal enjeksiyonlar, ameliyathanede ortamında yapılmıştır. Enjeksiyon öncesi, topikal anestezi damlatıldıktan sonra, göz kapakları ve kirpikler povidon iyodin ile temizlenerek göz örtüsü örtülmüş ve %50 sulandırılmış povidon iyodin konjonktivaya damlatılmış ve 3 dakika beklenmiştir. Daha sonra her hasta için özel açılmış göz içi enjeksiyon kitinden alınan ekartör takıldıktan sonra, steril olarak enjektöre alınan ranibizumab 30 G iğne ile vitreus içine enjekte edilmiştir. Enjektör çekildikten sonra, reflü gözlenmeyinceye kadar pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesine tampon uygulanmıştır. Daha sonra ekartör çıkarılarak işlem sonlandırılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya; DMÖ olan 43'ü (%53,75) erkek, 37'si (%46,25) kadın, yaşları 59–82 ($63,2 \pm 7,6$) olan, 80 hastanın 120 gözü dahil edildi. 40 (%50) hasta unilateral, 40 (%50) hasta ise bilateral DMÖ nedeniyle tedavi edildi. Unilateral olguların 21'i (%52,5) erkek, 19'u (47,5) kadın, yaş ortalaması 61,9, bilateral olguların 22'si (%55) erkek, 18'i (%45) kadın, yaş ortalaması 63,7 idi. İlk kez tedavi gören hastalara 1'er ay ara ile toplam 3 kez İVR uygulandı. Ortalama diyabet süresi unilateral olgularda 10,6 yıl, bilateral olgularda 11,2 yıl idi. Şikayetler ile ilk ranibizumab tedavisi arasındaki süre, unilateral olgularda 21 gün, bilateral olgularda 18 gün idi. Takip süresi unilateral olgularda ortalama 6,3 ay, bilateral olgularda 6,7 ay idi (Tablo 1). Takip süresince hastalara herhangi bir ek tedavi uygulanmadı. Unilateral olgularda ortalama GİB tedavi öncesi $11,23 \pm 3,91$ mmHg, tedavi sonrası $12,66 \pm 2,53$ mmHg, bilateral olgularda sağ gözlerde tedavi öncesi $12,21 \pm 4,72$ mmHg, tedavi sonrası $13,60 \pm 5,13$ mmHg, sol gözlerde tedavi öncesi $11,41 \pm 5,63$ mmHg, tedavi sonrası $12,51 \pm 2,11$ mmHg idi. İVR sonrası her ne kadar göz içi basınç yükselmiş gibi görünse de bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Başvuru anında ortalama EDGK Snellen eşeline göre unilateral olgularda $0,19 \pm 0,23$, bilateral olgularda sağ gözlerde $0,21 \pm 1,35$, sol gözlerde $0,29 \pm 0,76$ düzeyinde idi, 6.

Tablo 1. İVR uygulaması yapılan iki grubun demografik özellikleri ve muayene bulguları

| | Unilateral İVR uygulaması | Bilateral İVR uygulaması |
|--|---------------------------|--------------------------|
| Hasta Sayısı | 40 | 40 |
| Cinsiyet | 21 erkek, 19 kadın | 22 erkek, 18 kadın |
| Yaş ortalaması (yıl) | 61,9 | 63,7 |
| Diyabetin Süresi (ay) | 10,6 | 11,2 |
| Takip Süresi (ay) | 6,3 | 6,7 |
| Şikayet ile ilk Ranibizumab tedavisi arasındaki süre (gün) | 21 | 18 |

İVR, intravitreal ranibizumab.

Tablo 2. İVR uygulaması yapılan iki grubun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, santral foveolar kalınlık ve göz içi basınç düzeylerinin karşılaştırılması

| | | Unilateral İVR Uygulanan | | Bilateral İVR Uygulanan | | |
|------------|----------------|--------------------------|------------|-------------------------|-------------|--------|
| | | İVR + | İVR- | Sağ | Sol | |
| EDGK | Tedavi öncesi | 0,19±0,23 | 0,48±0,27 | 0,21±1,35 | 0,29±0,76 | p>0,05 |
| | Tedavi sonrası | 0,42±0,32 | 0,47±1,21 | 0,53±2,59 | 0,49±1,92 | p>0,05 |
| SFK (µm) | Tedavi öncesi | 458,1±177,6 | 275,5 | 412,5±233,8 | 463,2±721,9 | p>0,05 |
| | Tedavi sonrası | 301,3±129,6 | 271±109,4 | 297,3±316 | 280,1±317,3 | p>0,05 |
| GİB (mmHg) | Tedavi öncesi | 11,23±3,91 | 12,55±2,64 | 12,21±4,72 | 11,41±5,63 | p>0,05 |
| | Tedavi sonrası | 12,66±2,53 | 12,47±2,35 | 13,60±5,13 | 12,51±2,11 | p>0,05 |

İVR+, intravitreal ranibizumab uygulanan gözler; İVR-, intravitreal ranibizumab uygulanmayan gözler; EDGK, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği; SFK, santral foveolar kalınlık; GİB, göz içi basınç.

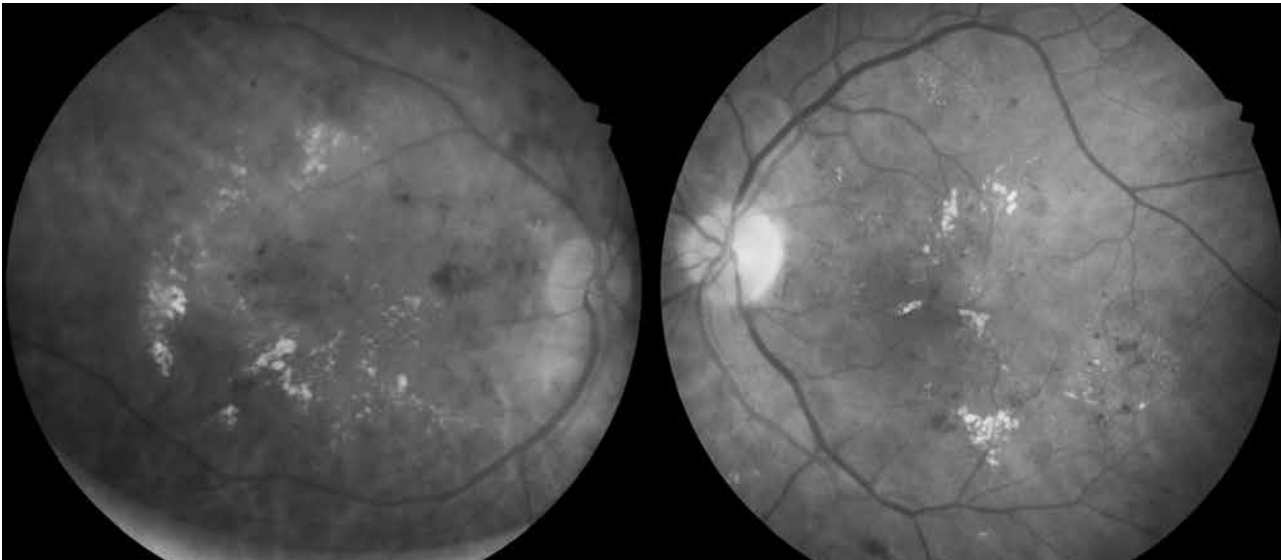
ayda ise sırasıyla $0,42\pm 0,32$, $0,53\pm 2,59$, $0,49\pm 1,92$ idi, istatistiksel olarak anlamlı değildi. İVR öncesi ve sonrası görme düzeyleri arasındaki artış tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). EDGK unilateral olgularda 33 (%82,5) gözde arttı, 6 (%15) gözde değişmedi, 1 (%2,5) gözde azaldı, bilateral olgularda sağ gözlerde 35 (%87,5) gözde arttı, 4 (%10) gözde değişmedi, 1 (%2,5) gözde azaldı, sol gözlerde 36 (%90) gözde arttı, 4 (%10) gözde ise değişmedi. OCT incelemesinde; başyuru anında ortalama SFK unilateral olgularda $458,1\pm 177,6$ µm, bilateral olgularda sağ gözlerde $412,5\pm 233,8$ µm, sol gözlerde $463,2\pm 721,9$ µm ($p>0,05$), tedavi sonrası 6. ayda ise sırasıyla; $301,3\pm 129,6$ µm, $297,3\pm 316$, $280,1\pm 317,3$ µm ($p>0,05$) idi (Tablo 2). Santral makula kalınlığındaki azalma tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı görüldü.

Tartışma

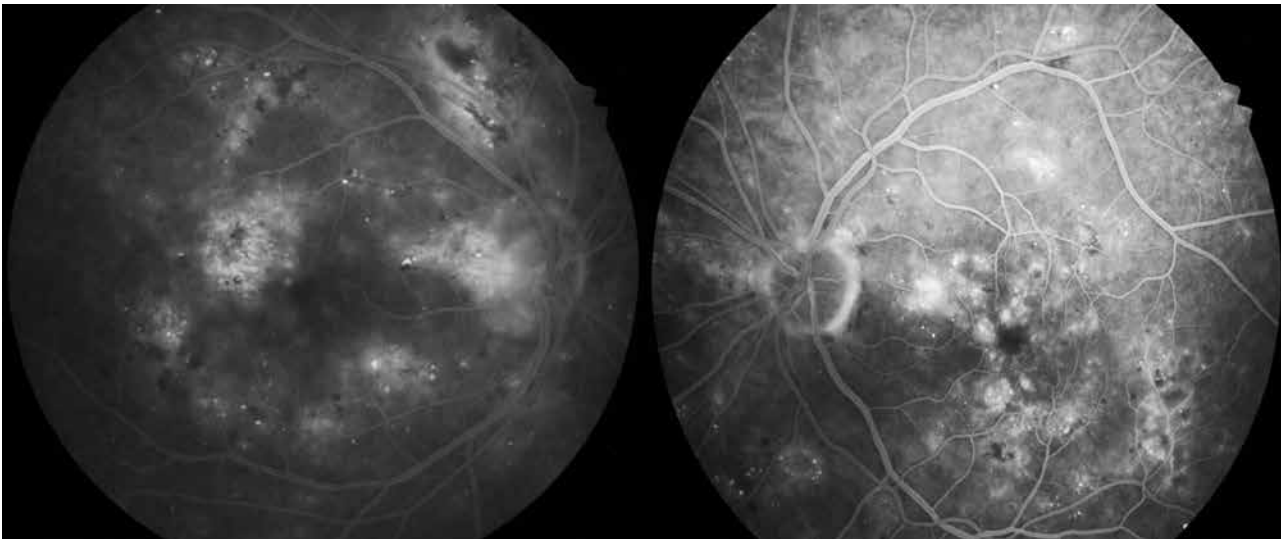
Diyabetik makula ödemi (DMÖ), diyabetik retinopati (DR) hastalarda görme kaybının en önemli sebebidir⁵. DMÖ zamanında uygun şekilde tedavi edilmediğinde kalıcı görme kaybına neden olan ciddi bir

komplikasyondur. Son yıllarda yeni tedavi protokolleri sayesinde DMÖ'de ciddi görme kaybı gelişiminin azaldığı düşünülmekle birlikte, her yıl 12,000 ile 24,000 arası yeni olgu eklenmektedir⁶.

DMÖ tedavisinde günümüzde en sık tercih edilen yöntem ise intravitreal uygulanan vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleridir⁴. Bu inhibitörlerden biri olan ranibizumab, monoklonal bir antikor fragmanıdır ve vitreus yarı ömrü 3,2 gün olup molekül ağırlığının düşük (48,000 D) olması sebebiyle retina katmanlarına geçebilmektedir. Faz 1 ve 2 çalışmalarda 6 ay boyunca ayda 2 mg'a kadar dozlarda verilmesi güvenilir ve etkili bulunmuştur ve VEBF-A'nın biyolojik olarak aktif tüm izoformlarına bağlanarak anjiyogenezi ve damar geçirgenliğini azalttığı bilinmektedir. İnvitreal anti-VEBF enjeksiyonu, DMÖ'de standart tedavi olarak kabul edilen lazer fotokoagülasyona güçlü bir alternatiftir⁷⁻⁸. Literatürde DMÖ'de İVR ile ilgili birçok farklı klinik uygulamalar mevcuttur. RISE ve RIDE çalışmalarında aylık, RESOLVE çalışmasında ise ilk 3 ay aylık, daha sonra gerekli hallerde (Pro Re Nata: PRN) enjeksiyon yapılmıştır⁹. READ çalışmasında ise başlangıçta ve 1, 3, 5. aylarda, daha sonra



Şekil 1. Diyabetik retinopatili hastanın renkli fundus fotoğraf görüntüsü.

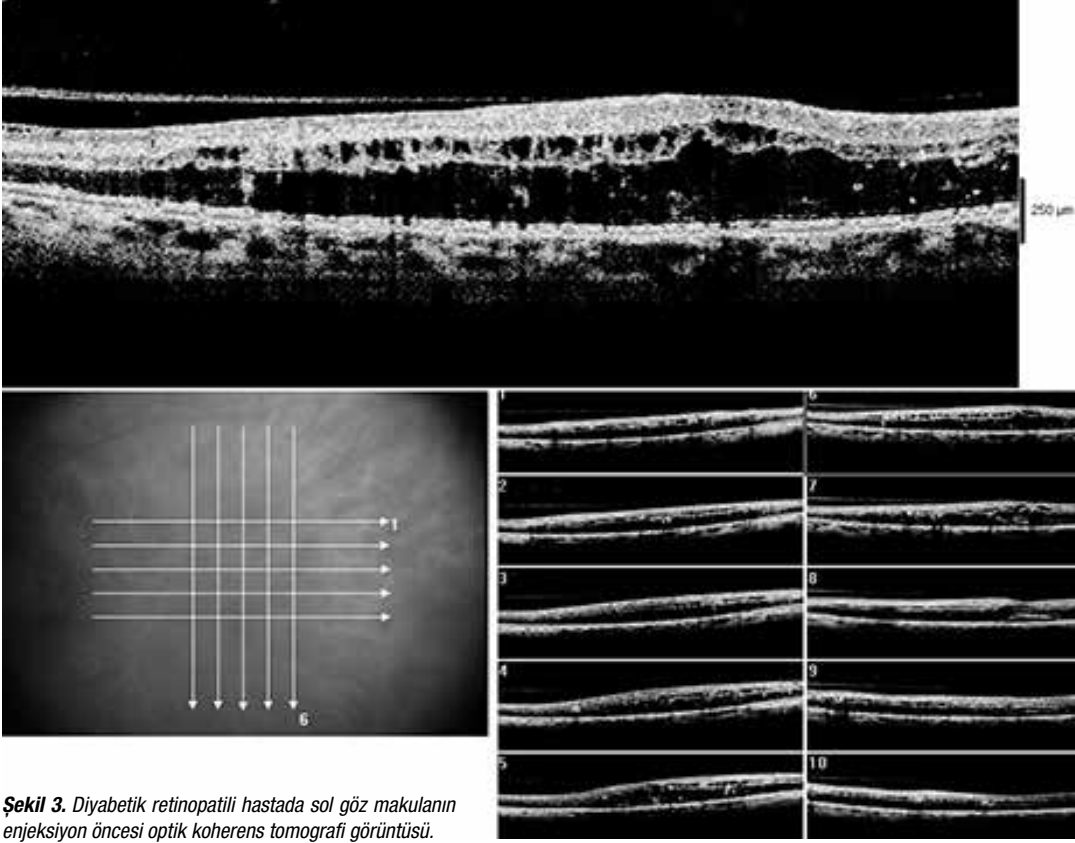


Şekil 2. Diyabetik retinopatili hastanın fundus floresein anjiografi görüntüsü.

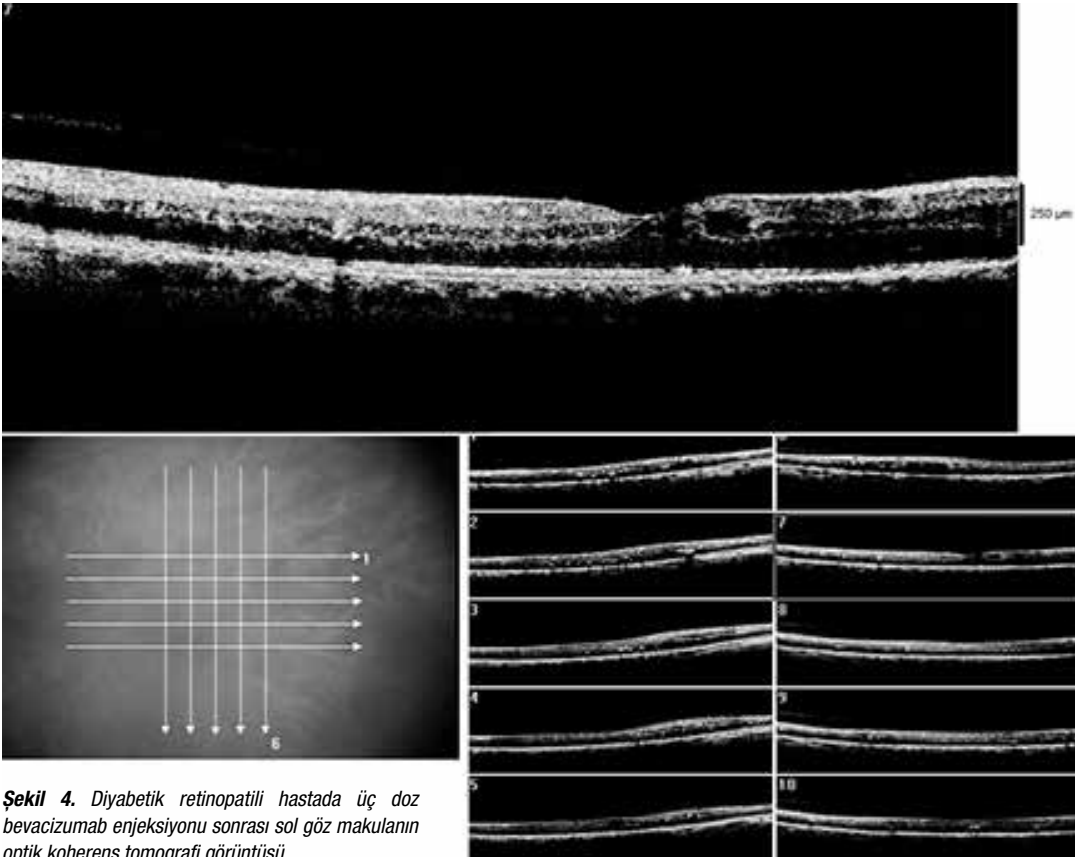
PRN enjeksiyon uygulanmıştır¹⁰. Bizim olgularımız da RESOLVE çalışma protokolüne benzer şekilde ilk 3 doz sonrası aylık kontrollerde gerektiğçe tedavi edildi. Hastalara aylık izlem ve PRN tedavi protokolü düzenli olarak uygulandı.

Unilateral İVR uygulanan hastaların enjeksiyon yapılan gözlerinde EDGK 33 olguda (%82) artarken, 6 olguda (%15) değişmemiştir. İVR tedavisi uygulanmayan gözlerin %90'ında görme düzeyi değişmezken, %10'unda azalma saptanmıştır. SFK'da İVR uygulanan gözlerin

tamamında makula ödeminde azalma saptanmıştır. Bakri ve ark. yaptığı bir çalışmada İVR yapılan hastaların diğer gözlerinde görme düzeyinde artış ve makula ödeminde istatistiksel olarak önemli bir değişiklik saptanmamıştır¹¹. Bizde çalışmamızda benzer şekilde İVR uygulanan hastaların diğer gözlerinde SFK'ında ve görme düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. Ranibizumab'ın sistemik yarılanma ömrünün 6 saatten kısa olması sebebiyle diğer göze penetrasyonu ve klinik etkisinin çok az olduğunu düşünmekteyiz.



Şekil 3. Diyabetik retinopatili hastada sol göz makulanın enjeksiyon öncesi optik koherens tomografi görüntüsü.



Şekil 4. Diyabetik retinopatili hastada üç doz bevacizumab enjeksiyonu sonrası sol göz makulanın optik koherens tomografi görüntüsü.

İVR uygulamalarının diğer göze etkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Fakat yapılan bazı çalışmalara göre retina ven dal tıkanıklığı sonrası diğer gözde makula kalınlığını azalttığı, posterior üveitli hastalarda İVR sonrası diğer gözlerde makula ödeminde değişiklik yaptığı tesbit edilmiştir¹²⁻¹³. Ranibizumab küçük moleküler yapıda olduğu için sistemik dolaşım yoluyla diğer göze geçişi diğer büyük molekül yapıdaki bevacizumab'a göre daha kolaydır. Yapılan hayvan deneyi çalışmalarında İVR sonrası serumda düşük düzeyde ranibizumab izlenmiş, fakat diğer göz humor aközde ranibizumab'a rastlanmamıştır. Intravitreal bevacizumab (İVB) enjeksiyonu sonrası serumda daha yüksek düzeylerde bevacizumab molekülüne rastlanmıştır. Diğer göz humor aközde de bevacizumab molekülü varlığı gösterilmiştir¹¹. Bevacizumab'ın ranibuzumaba göre sistemik dolaşımdaki VEBF düzeyini daha fazla azalttığı da gösterilmiştir. Bu durumun sebebi olarak bevacizumab molekülünün sistemik yarılanma ömrünün (20 gün) ranibuzumaba göre (6 saat) daha uzun olmasına bağlanmıştır¹⁴. MARINA ve ANCHOR çalışmalarında senil makula dejenerasyonu sebebiyle İVR uygulanan hastaların diğer gözlerinde koroidal neovasküler membran gelişme insidansını azaltmadığı izlenmiştir¹⁵. Bakbak ve ark. 2013 yılında yaptığı bir çalışmada 32 diyabetik makula ödemli hastanın intravitreal ranibizumab sonrası diğer gözlerindeki santral makula kalınlığını araştırmış, fakat makula ödeminde azalma saptanmamıştır. İVB uyguladıkları 52 hastanın diğer gözlerinde ise santral makula kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma izlenmiştir¹⁶. Bizde çalışmamızda Bakbak ve ark. çalışmasına benzer şekilde İVR yapılan hastaların diğer gözlerinde SFK'ında değişiklik ve EDGK düzelleme saptamadık.

Sül ve ark. 2018 yılında yaptığı bir çalışmada DMÖ sebebiyle İVR uygulamasının bilateral eşzamanlı enjeksiyonun, unilateral enjeksiyona göre ilave terapötik etkisinin olmadığını belirtmiştir¹⁷. Yaptığımız bu çalışmada bilateral ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastaların görme düzeylerindeki artış ve makula ödemindeki azalma unilateral ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalardan istatistiksel olarak farklı değildi. Bu durum bilateral enjeksiyon uygulamalarının sinerjistik etkisinin olmadığını yani diğer göz makulasında ve görme düzeyinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını gösteriyor.

Sonuç olarak DMÖ olan olgularda intravitreal ranibizumab uygulamasının görsel ve anatomik sonuçları

oldukça tatminkardır. Unilateral İVR uygulanan hastaların diğer gözlerinde SFK'ında ve görme düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bilateral İVR uygulaması ile unilateral İVR uygulamaları kıyaslandığında, EDGK ve SFK'ındaki değişim açısından anlamlı bir farkın olmadığı ve bilateral intravitreal ranibizumab uygulamasının sinerjistik etkisinin olmadığı görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. Rehak J, Rehak M. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities *Current Eye Research* 2008;33:111-131.
2. Davidson J K. Clinical diabetes mellitus, diabetic eye disease. Thime Medica Publishers 1991;427-44.
3. Ayyıldız O, Durukan AH, Ozgurtas T, Gunal A. A Comparison of Intravitreal Bevacizumab and Steroid Activity in an Experimental Uveitis Model. *Curr Eye Res* 2015;40(12):1261-8.
4. SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28 20.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
6. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII. the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
7. Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging* 2013;8:467-83.
8. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A Pilot Study of Multiple Intravitreal Injections of Ranibizumab in Patients with Center -Involving Clinically Significant Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-1712.
9. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
10. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D et al. READ-2 Study Group. Primary End Point (Six Months) Results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-81.
11. Bakri, S. J., Snyder, M. R., Reid, J. M., Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 114:2179-2182, 2007.

12. Wu Z, Sadda SR. Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:591–593.
13. Acharya, Nisha R, Wantanee S, Ying Q, Kevin H, Salena LM OD Bilateral Effect Of Unilateral Ranibizumab In Patients With Uveitis-Related Macular EDEMA Retina: October 2011 - Volume 31 - Issue 9 - p.1871–1876.
14. Zehetner C., Kirchmair R., Huber S., Kralinger MT., Kieselbach GF. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol* 97:454–459, 2013.
15. Barbazetto IA, Saroj N, Shapiro H, Wong P, Ho AC, Freund KB. Incidence of new choroidal neovascularization in fellow eyes of patients treated in the MARINA and ANCHOR trials. *Am J Ophthalmol* 2010;149:939–946.
16. Bakbak B, Ozturk BT, Gonul S, Yilmaz M, Gedik S. Comparison of the effect of unilateral bevacizumab and ranibizumab on diabetic macular edema of the fellow eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(8):728–32.
17. Sül S, Karalezli A. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2018–60714.