



Diyabetik Makula Ödeminde Bilateral Eş Zamanlı ve Unilateral İntravitreal Ranibizumab Tedavisinin Sonuçları

Outcomes of Bilateral and Unilateral Intravitreal Ranibizumab Injections in Diabetic Macular Edema

 Sabahattin SÜL^a,
 Aylin KARALEZLİ^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Muğla, TÜRKİYE

Received: 29.03.2018
Received in revised form: 18.05.2018
Accepted: 26.05.2018
Available online: 28.02.2019

Correspondence:
Sabahattin SÜL
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Muğla,
TÜRKİYE/TURKEY
drsulgoz@gmail.com

ÖZET Amaç: Diyabetik makula ödeminde bilateral eş zamanlı veya unilateral intravitreal ranibizumab (IVR) tedavisinin erken dönem anatomik ve görsel sonuçlarını karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya yeni tanı DMÖ nedeni ile IVR tedavisi uygulanan 45 hasta alındı. 22 hastaya unilateral (Grup 1), 23 hastaya bilateral eş zamanlı (Grup 2) IVR tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve 1., 2., ve 3. aylarda santral foveal kalınlık (SFK) ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ölçüldü. Gruplar arasında ölçülen SFK, EİDGK ve SFK ve EİDGK değişimleri (Δ) karşılaştırıldı. Sistemik ve lokal komplikasyonlar değerlendirildi. **Bulgular:** Tedavi öncesi Grup 1'de ortalama SFK $457 \pm 157 \mu$, Grup 2'de sağ gözlerde: $462 \pm 121 \mu$, sol gözlerde $442 \pm 61 \mu$ idi ve ortalama EİDGK Grup 1'de $0,25 \pm 0,15$, grup 2 sağ gözlerde: $0,24 \pm 0,15$, sol gözlerde $0,29 \pm 0,16$ idi. Ardışık 3 enjeksiyon sonrası, Grup 1 ve Grup 2 sağ ve sol gözler arasında SFK (SFK Grup 1: $243 \pm 43 \mu$, Grup 2 sağ gözler: $243 \pm 70 \mu$, sol gözler: $241 \pm 58 \mu$) ve EİDGK (EİDGK Grup 1: $0,56 \pm 0,18$, Grup 2 sağ gözler: $0,56 \pm 0,25$, sol gözler: $0,57 \pm 0,25$) açısından belirgin fark izlenmedi. Δ SFK ve Δ EİDGK gruplar arasında benzerdi. Unilateral veya bilateral ardışık enjeksiyon yapılan hastaların hiçbirinde sistemik veya lokal komplikasyon izlenmedi. **Sonuç:** Bilateral veya unilateral enjeksiyonlar sonucu benzer anatomik ve görsel sonuçlar elde edilmiştir. Bilateral enjeksiyonların sağladığı ek bir terapötik etki veya komplikasyon izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati; makula ödemi; ranibizumab

ABSTRACT Objective: To compare the early anatomic and visual outcomes of bilateral simultaneous and unilateral intravitreal ranibizumab (IVR) injections in diabetic macular edema (DME) **Material and Methods:** 45 naive DME patients who were applied IVR were included in the study. 22 patients were applied unilateral (Group 1) and 23 patients were applied bilateral simultaneous (Group 2) IVR. Central foveal thickness (CFT) and best corrected visual acuity (BCVA) were evaluated before the treatment and at month 1, 2 and 3. CFT, BCVA and change of CFT and BCVA (Δ) were compared between groups. Systemic and local complications were also determined. **Results:** Mean CFT was $457 \pm 157 \mu$ in Group 1. $462 \pm 121 \mu$ in the right eyes (RE) and $442 \pm 61 \mu$ in the left eyes of Group 2 and mean BCVA was 0.25 ± 0.15 in Group 1, 0.24 ± 0.15 in REs and 0.29 ± 0.16 in LEs of Group 2 before the treatment. There was no significant difference between Group 1 and REs and LEs of Group 2 in terms of CFT (CFT in Group 1: $243 \pm 43 \mu$, REs of Group 2: $243 \pm 70 \mu$ and LEs of Group 2: $241 \pm 58 \mu$) and BCVA (BCVA in Group 1: 0.56 ± 0.18 , Group 2 REs: 0.56 ± 0.25 and LEs: 0.57 ± 0.25) after 3 consecutive injections. Δ CFT was similar between groups. No systemic or local complications were detected in any of the patients. **Conclusion:** Anatomic and visual outcomes were similar after unilateral or bilateral injections. No additional therapeutic effect or complication of bilateral injections were detected.

Keywords: Diabetic retinopathy; macular edema; ranibizumab

Intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)] tedavisi diyabetik makula ödemi (DMÖ) tedavisinde görme keskinliğini çoğu hastada artıran önemli tedavi seçeneklerinden biridir.¹ Fakat, DMÖ tedavisi sırasında sıklıkla tekrarlayan intravitreal uygulamalar gerekebilmektedir. Önceleri olası gelişebilecek sistemik ve lokal komplikasyonlardan dolayı, bilateral DMÖ bulunan hastalarda farklı günlerde yapılması tercih edilen enjeksiyonlar hastaların tedaviye devamlılığını etkileyebilmekte, ayrıca hekimin iş yükünü artırabilmektedir. Bu nedenle, bilateral DMÖ bulunan gözlerde aynı anda her iki göze intravitreal tedavi uygulaması tercih nedeni olabilmektedir.²

İntravitreal anti-VEGF tedavisi sonucu, uygulanan ilacın bir kısmı sistemik dolaşıma geçmektedir.³ Bir göze uygulanan anti-VEGF ajanının diğer göz üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda etki bulunur iken bazılarında herhangi bir etkinin oluşmadığı gözlenmiştir.⁴⁻⁶

Bu çalışmada, bilateral veya unilateral DMÖ bulunan hastalarda bilateral eş zamanlı veya unilateral intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanan hastalarda, erken dönem anatomik ve görsel sonuçların ve komplikasyonların karşılaştırması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2016-2017 yılları arasında, bilateral veya unilateral DMÖ nedeni ile, intravitreal ranibizumab (IVR) tedavisi almış olan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için etik kurul onayı Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan alınmıştır ve Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uyulmuştur. Her göz içi enjeksiyon öncesi tüm hastalardan onam formu alınmıştır.

Çalışmaya, DMÖ nedeni ile ilk kez IVR (0,5 mg/0,05 mL) tedavisi almış olan hastalar dâhil edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılmıştır; Grup 1, tek gözde DMÖ bulunan ve unilateral IVR tedavisi almış olan, Grup 2, her iki gözde DMÖ nedeni ile bilateral eş zamanlı IVR tedavisi almış olan hastalardan oluşmuştur. Kontrolsüz hiperglisemisi (he-

mogloblin a1c \geq %10) veya sistolik arteriyel kan basıncı (\geq 160 mmHg) olan, bunun yanında DMÖ ile ilişkili olabilecek işlemler geçiren (panretinal foto-koagülasyon, katarakt cerrahisi, yağ kapsülotomi veya vitrektomi) ve görme düzeyini etkileyebilecek oküler patolojileri olan (katarakt, glokom) hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Çalışmada, ardışık 3 enjeksiyon alan hastaların ilk tedavi öncesi, bir sonraki enjeksiyon öncesi ve 3. enjeksiyondan 4 hafta sonra anatomik yanıtları ve görme keskinlikleri değerlendirilmiştir. Anatomik yanıt için santral foveal kalınlık (SFK) değerlendirilmiş olup, optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) kullanılmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) snellen eşeli ile değerlendirilmiştir. Her iki grup tedavi öncesi ve 3. enjeksiyondan sonra SFK ve EİDGK ve lokal ve sistemik komplikasyonlar açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca her iki grup arasında enjeksiyon periyodları arasındaki SFK ve EİDGK değişimleri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta aynı gözler karşılaştırılmıştır. Her hasta da akut miyokard infarktüsü (AMİ), serebrovasküler olay (SVO) ve tromboemboli (TE) gibi oluşabilecek sistemik komplikasyonlar, anamnez ve bilgisayarlı hastane arşiv sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Göz içi enjeksiyon uygulaması: Göz içi enjeksiyonlar, serviste oluşturulan steril enjeksiyon odasında yapılmıştır. Enjeksiyon öncesi topikal anestetik damlatıldıktan sonra, göz kapakları ve kir-pikler povidon iyodin ile temizlenip göz örtüsü örtülmüş ve %50 sulandırılmış povidon iyodin oküler yüzeye damlatılmış ve 3 dk 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 enjekte edilmiştir. Enjektör çekildikten sonra, reflü gözlenmeyinceye kadar pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesine tampon yapılmıştır. Daha sonra ekartör çıkarılarak işleme son verilmiştir. Bilateral enjeksiyon yapılan hastalara farklı povidon iyodin, ekartör, enjektör ve 30 G iğne kullanılmıştır.

Çalışmada, SPSS (Versiyon 16,0) istatistik programı kullanılmıştır. Her iki grup arasında sü-

rekli değişkenler t-test ve varyans (ANOVA) analizi ile kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. $p<0,05$, istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 35 (%77,8)'i erkek, 10 (%22,2)'u ise kadındı. Grup 1'de Ortalama yaş $61\pm5,8$ (Aralık 50-76) idi (Grup 1: $61,2\pm4,8$, Grup 2: $60,7\pm6,7$, $p=0,764$). Hastaların klinik özellikleri **Tablo 1**'de görülmektedir. Çalışmaya alınan hasta grupları arasında, tedavi öncesi enjeksiyon aralıklarında ve son enjeksiyondan sonraki EİDGK'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 2**). Grup 1'de her iki gözde tedavi sonrası görme keskinliklerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü (Ortalama EİDGK tedavi öncesi $0,25\pm0,15$, tedavi sonrası $0,56\pm0,18$, $p<0,001$).

Grup 2'de tedavi sonrası görme keskinliklerinin belirgin olarak artmış olduğu izlendi (**Sağ göz**: Ortalama EİDGK tedavi öncesi $0,24\pm0,15$, tedavi sonrası $0,56\pm0,25$, $p<0,001$, **Sol göz**: Tedavi öncesi $0,29\pm0,16$, tedavi sonrası $0,57\pm0,25$, $p<0,001$). Her iki grup arasında EİDGK değişimi açısından belirgin fark saptanmadı (**Tablo 2**). Bilateral eş zamanlı intravitreal enjeksiyon yapılan hastaların her iki gözlerinde EİDGK'lerinin simetrik olarak arttığı izlendi (**Tablo 3**). Her iki grup arasında, tedavi öncesi enjeksiyon aralıklarında ve son enjeksiyon sonrasında SFK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4**). Her iki grupta SFK'lerin azaldığı, fakat SFK değişimi açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (**Tablo 4**). Bilateral eş zamanlı intravitreal enjeksiyon yapılan hastaların her iki gözlerinde SFK'lerin simetrik olarak azaldığı izlenmiştir (**Tablo 5**). IVR tedavisi sonucu her iki grupta

TABLO 1: Unilateral ve bilateral eş zamanlı intravitreal tedavi yapılan hastaların klinik özellikleri.

	Unilateral	Bilateral eş zamanlı	p
Diyabet süresi (yıl)	19±3 (15-25)	1,8±3,4 (15-26)	0,425
HbA1c (%)	6±0,2 (5,5-6,5)	5,9±0,1 (5,4-6,5)	0,792
Arteriyel kan basıncı (mmHg)	131±2,8 (127-138)	130±2,3 (127-135)	0,266
Diyabetik makula ödemi (kişi) ilk tanı	22 (%100)	23(%100)	N/A
Diyabetik retinopati tipi (kişi) Non-PDR	22 (%100)	23 (%100)	N/A

PDR: Proliferatif diyabetik retinopati N/A: Değerlendirilmedi, HbA1c: Hemogloblin a1c.

TABLO 2: Bilateral eş zamanlı ve unilateral intravitreal tedavi yapılan hastaların görme keskinliklerinin karşılaştırılması.

	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	p
EİDGK (tedavi öncesi)	0,24±0,15 (0,1-0,6)	0,29±0,16 (0,1-0,6)	0,25±0,15 (0,1-0,6)	0,535
EİDGK (1. tedavi sonrası)	0,46±0,21 (0,1-1,0)	0,51±0,24 (0,2-1,0)	0,45±0,19 (0,2-0,9)	0,631
EİDGK (2. tedavi sonrası)	0,53±0,24 (0,1-1,0)	0,55±0,24 (0,2-1,0)	0,52±0,18 (0,2-1,0)	0,930
EİDGK (3. tedavi sonrası)	0,56±0,25 (0,1-1,0)	0,57±0,25 (0,2-1,0)	0,56±0,18 (0,2-1,0)	0,920
ΔEİDGK	0,3±0,1 (0,1-0,5)	0,28±0,14 (0,1-0,6)	0,3±0,1 (0,1-0,5)	0,858

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği Δ: Değişim.

TABLO 3: Bilateral intravitreal enjeksiyon yapılan hastaların her iki gözlerinin görme keskinliklerinin karşılaştırılması.

	Sağ	Sol	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
EİDGK (tedavi öncesi)	0,24±0,15 (0,1-0,6)	0,29±0,16 (0,1-0,6)	0,217
EİDGK (1. tedavi sonrası)	0,46±0,21 (0,1-1,0)	0,51±0,24 (0,2-1,0)	0,355
EİDGK (2. tedavi sonrası)	0,53±0,24 (0,1-1,0)	0,55±0,24 (0,2-1,0)	0,742
EİDGK (3. tedavi sonrası)	0,56±0,25 (0,1-1,0)	0,57±0,25 (0,2-1,0)	0,758
ΔEİDGK	0,3±0,1 (0,1-0,5)	0,28±0,14 (0,1-0,6)	0,695

hiçbir hastada sistemik veya oküler komplikasyon izlenmedi.

TARTIŞMA

DMÖ, genellikle her iki gözü tutan bir patolojidir. DMÖ nedeni ile tedavi alan hastaların artmış enjeksiyon ve vizite sıklığı hem hastaların tedaviye kooperasyonunu azaltmakta hem de hekimlerin iş yükünü artırmaktadır. Bu nedenle, yakın zamanlarda bilateral DMÖ gelişen hastalarda, eş zamanlı intravitreal tedavi hem hastaların hem de doktorların tercih ettiği bir yöntem olmuştur.² İntravitreal anti-VEGF tedavinin endoftalmi gibi oküler ve

AMİ, SVO ve TE gibi potansiyel ve ciddi sistemik komplikasyonları mevcuttur.^{7,8} Farklı povidon iyodin, spekulum, iğne ve şırıngalar kullanıldığında (bizim uygulamamızla benzer), bilateral eş zamanlı enjeksiyonların hastalarca iyi tolere edildiği ve unilateral enjeksiyonlarla kıyaslandığında endoftalmi gelişimi açısından bir fark olmadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{9,10} Unilateral enjeksiyonlarla karşılaştırıldığında, bilateral eş zamanlı enjeksiyonlarda daha yüksek doz enjeksiyonu yapılmaktadır. Fakat artmış ilaç konsantrasyonunun sistemik komplikasyonlarla ilişkisi günümüzde belirsizdir. MARINA çalışmasında, 0,5-0,3 mg arasında sistemik komplikasyonlar açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (SVO insidansı 0,3 mg için %1,3, 0,5 mg için %2,5, AMİ insidansı 0,3 mg için %2,5, 0,5 mg için %1,3).¹¹ Daha önce yapılan çalışmalarda da bilateral enjeksiyonlara bağlı majör sistemik komplikasyon bildirilmemiştir.¹² Çalışmamızda, hem unilateral hem de bilateral enjeksiyon yapılan hiçbir hastada herhangi bir sistemik komplikasyon görülmemiştir.

Daha önce bazı vaka raporu ve çalışmada, seröz makula dekolmanı veya DMÖ nedeni ile intravitreal anti-VEGF uygulanan hastaların diğer gözlerinde de ilacın terapötik etkisinin olduğu belirtilmiştir.^{13,14} Buna sebep olarak bu ilaçların sistemik dolaşıma ve tedavi edilmeyen diğer göze geçişi düşünülmüştür.⁶ Bakri ve ark.nın yaptığı hayvan çalışmasında, intravitreal bevacizumab enjeksiyonu

TABLO 4: Bilateral eş zamanlı ve unilateral intravitreal tedavi yapılan hastaların santral foveal kalınlıklarının karşılaştırılması.

	Bilateral		Unilateral	p
	Sağ	Sol	Ortalama±SS	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
SFK (tedavi öncesi)	462±121 (267-691)	442±61 (350-565)	457±157 (276-782)	0,842
SFK (1. tedavi sonrası)	293±81 (190-517)	302±86 (203-501)	290±42 (232-370)	0,861
SFK (2. tedavi sonrası)	260±69 (175-421)	265±67 (196-450)	257±46 (200-350)	0,898
SFK (3. tedavi sonrası)	243±70 (170-400)	241±58 (180-400)	239±43 (173-317)	0,972
ΔSFK	218±121 (18-511)	200±52 (25-280)	219±134 (14-465)	0,806

SFK: Santral foveal kalınlık Δ: Değişim.

TABLO 5: Bilateral eş zamanlı intravitreal enjeksiyon yapılan hastaların her iki gözlerinin santral foveal kalınlıklarının karşılaştırılması.

	Sağ	Sol	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
SFK (tedavi öncesi)	462±121 (267-691)	442±61 (350-565)	0,481
SFK (1. tedavi sonrası)	293±81 (190-517)	302±86 (203-501)	0,715
SFK (2. tedavi sonrası)	260±69 (175-421)	265±67 (196-450)	0,783
SFK (3. tedavi sonrası)	243±70 (170-400)	241±58 (180-400)	0,916
ΔSFK	218±121 (18-511)	200±52 (25-280)	0,511

sonrası sistemik dolaşımda ve tedavi edilmeyen diğer gözde bevacizumab bulunduğu gösterilmiştir.³ Fakat intravitreal enjeksiyon sonrası bevacizumab, ranibizumaba göre daha yüksek serum konsantrasyonuna ulaşmaktadır.¹⁵ Ayrıca, ranibizumabın serum yarı ömrü çok kısa olup (2 saat), sistemik dolaşımdan çok hızlı temizlenmektedir.^{16,17} Fakat Gaudreault ve ark.nın yaptığı çalışmada, IVR enjeksiyonu sonrası tedavi edilmeyen diğer gözde bir miktar ranibizumaba rastlanılmıştır.¹⁸ Fakat sistemik dolaşım yoluyla diğer göze geçen ranibizumabın terapötik etkisi pek belirli değildir. Lüke ve ark.nın vaka raporunda, IVR sonrası diğer gözde rubeozis iridis, Rotsos ve ark.nın vaka raporunda IVR sonrası diğer gözde DMÖ'nün gerilediği belirtilmiştir.^{13,19} Ayrıca, Acharya ve ark.nın çalışmasında, unilateral IVR sonrası her iki gözde üveitik makula ödeminin gerilediği gösterilmiştir.⁶ Bunun yanında, MARINA ve ANCHOR çalışmalarının retrospektif analizinde, IVR'nin diğer gözlerde neovasküler membran gelişimini etkilemediği gösterilmiştir.²⁰ Bakbak ve ark.nın çalışmasında, DMÖ nedeni ile unilateral IVR yapılan hastaların diğer gözlerinde belirgin bir terapötik etki izlenmemiştir.²¹ Velez-Montoya'nın bevacizumab ile yaptığı çalışmada, unilateral enjeksiyonun diğer gözde belirgin bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir.⁴ Çalışmamızda, bilateral eş zamanlı enjeksiyon yapılan gözlerde sistemik geçişe bağlı olarak her iki gözde

unilateral enjeksiyona göre olası daha yüksek göz içi ilaç dozu ile ilişkili daha etkili bir terapötik etki saptanmamıştır. Hem bilateral enjeksiyon yapılan hastaların her iki gözlerinde hem de unilateral IVR uygulanan gözlerde 1, 2 ve 3. enjeksiyonlar sonrasında simetrik anatomik düzelme ve görsel artış sağlanmıştır. Ek olarak, SFK ve görme düzeylerindeki değişiklik miktarları da benzer değerlerde bulunmuştur. Retinal vasküler hastalıklarda bozulmuş kan retina bariyeri sistemik anti-VEGF absorpsiyonunu artırabilmektedir.^{6,14} Bu durum, ilacın diğer göze de penetrasyonunu artırabilir. Fakat çalışmamızda olduğu gibi, hem vasküler patolojiye bağlı olası artmış anti-VEGF absorpsiyonu hem de artmış sistemik ilaç dozunun, bilateral enjeksiyon yapılan gözlerde göz içinde hâlihazırda bulunan ranibizumabın etkinliğine belirgin ilave bir terapötik etki oluşturmadığı izlenmiştir.

SONUÇ

Hem unilateral hem de eş zamanlı bilateral enjeksiyon yapılan gözlerde, anti-VEGF'ye yanıt benzer görünmektedir. Bilateral eş zamanlı enjeksiyonun, unilateral enjeksiyona göre oluşturduğu ilave terapötik etki ve komplikasyon saptanmamıştır. Bilateral DMÖ bulunan hastalarda, vizite ve enjeksiyon gün sayısının daha az olması, hasta konforu ve tedaviye devamlılığı açısından ve ek komplikasyona neden olmadığından bilateral eş zamanlı IVR tedavisi farklı günlerde tedavi şekline göre tercih edilebilecek bir şekil olarak düşünülebilmektedir.

Etik Kurul Onayı

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır.

Hasta Onamı

2016 ve 2017 yılında bilateral veya unilateral DMÖ nedeniyle, intravitreal ranibizumab (IVR) tedavisi almış olan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde,

çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801. [Crossref] [PubMed]
- Green-Simms AE, Ekdawi NS, Bakri SJ. Survey of intravitreal injection techniques among retinal specialists in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2):329-32. [Crossref] [PubMed]
- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007;114(5):855-9. [Crossref] [PubMed]
- Velez-Montoya R, Fromow-Guerra J, Burgos O, Landers MB 3rd, Morales-Catón V, Quiroz-Mercado H. The effect of unilateral intravitreal bevacizumab (avastin), in the treatment of diffuse bilateral diabetic macular edema: a pilot study. *Retina*. 2009;29(1):20-6. [Crossref] [PubMed]
- Wu Z, Sadda SR. Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(7):591-3. [PubMed]
- Acharya NR, Sittivarakul W, Qian Y, Hong KC, Lee SM. Bilateral effect of unilateral ranibizumab in patients with uveitis-related macular edema. *Retina*. 2011;31(9):1871-6. [Crossref] [PubMed]
- Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(2):95-113. [Crossref] [PubMed]
- Csaky K, Do DV. Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):647-56. [Crossref] [PubMed]
- Bakri SJ, Risco M, Edwards AO, Pulido JS. Bilateral simultaneous intravitreal injections in the office setting. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):66-9.e1. [Crossref] [PubMed]
- Abu-Yaghi NE, Shokry AN, Abu-Sbeit RH. Bilateral same-session intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factors. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(6):1017-21. [PubMed] [PMC]
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31. [Crossref] [PubMed]
- Mahajan VB, Elkins KA, Russell SR, Boldt HC, Gehrs KM, Weingeist TA, et al. Bilateral intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2011;31(1):31-5. [Crossref] [PubMed]
- Rotsos T, Symeonidis C, Triantafyllou I, Kanellou S, Kouris A. Significant reduction of diabetic macular edema following intravitreal ranibizumab injection in the fellow eye. *Int Ophthalmol*. 2014;34(6):1271-4. [Crossref] [PubMed]
- Rouvas A, Liarakos VS, Theodosiadis P, Papathanassiou M, Petrou P, Ladas I, et al. The effect of intravitreal ranibizumab on the fellow untreated eye with subfoveal scarring due to exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2009;223(6):383-9. [Crossref] [PubMed]
- Avery RL, Castellari AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(12):1636-41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Xu L, Lu T, Tuomi L, Jumbe N, Lu J, Eppler S, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):1616-24. [Crossref] [PubMed]
- Zhang Y, Yao Z, Kaila N, Kuebler P, Visich J, Maia M, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab after intravitreal administration in patients with retinal vein occlusion or diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2237-46. [Crossref] [PubMed]
- Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):726-33. [Crossref] [PubMed]
- Lüke J, Nassar K, Grisanti S, Lüke M. Regression of rubeosis in the fellow eye after intravitreal ranibizumab injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(1):371-3. [Crossref] [PubMed]
- 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(6):939-46.e1. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]