

# Comparing the postoperative results of isolated cataract surgery vs cataract surgery combined with intravitreal ranibizumab in patients with diabetic macular edema

## Diyabetik makula ödeminde tek başına katarakt cerrahisi uygulamakla katarakt cerrahisi ile kombine intravitreal ranibizumab uygulamasının postoperatif sonuçlarının karşılaştırılması

Burak ŞİMŞEK, Aylin ARDAGİL AKÇAKAYA, Sevil ARI YAYLALI, Işıl ÖZSOY

### ABSTRACT

In this study, the postoperative results of cataract surgery (FAKO) only vs FAKO combined with intravitreal ranibizumab (IVR) in the patients with diabetic macular edema (DME) were compared. The preoperative and postoperative visual acuity (VA, Snellen) and macular thickness (mean, and central) ( $\mu$ ) values of the patients with DME who had only FAKO surgery were compared with DME patients who had FAKO surgery combined with intravitreal ranibizumab (IVR). Eighteen eyes of 15 patients with DME and cataract were included in the study. The patients with FAKO surgery only (Group 1) had preoperative and postoperative first month VA of 0.27 and 0.43 respectively, while the preoperative and mean central macular thickness (CMT) were 255 $\mu$  and 321, respectively. The patients who had both FAKO surgery and IVR (Group 2) had preoperative and postoperative VA of 0,12 and 0,35, while the pre and postoperative mean CMT were 269 $\mu$  and 334 $\mu$ , respectively. While there was no statistically significant difference between the pre- and postoperative VA of Group 1, the postoperative VA of Group 2 was significantly higher than the preoperative value. There was no difference between the pre- and postoperative macular thickness values between those groups. It may be concluded that cataract surgery combined with IVR results in a better VA improvement in patients with DME and cataract, compared with FAKO surgery alone.

**Keywords:** Diabetic retinopathy, FAKO, antiVEGF, macular thickness, cataract

### ÖZ

Bu çalışmada, diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan hastalarda yalnız katarakt cerrahisi (FAKO) uygulamakla, FAKO ile aynı seansta intravitreal ranibizumab (İVR) uygulamanın postoperatif sonuçlar üzerine etkisini karşılaştırıldı. Kliniğimizde 2013-2015 yıllarında katarakt cerrahisi geçiren DMÖ tanılı hastaların postoperatif görme keskinlikleri (Snellen) (GK) ve makula kalınlıkları (ortalama ve merkezi) ( $\mu$ ), preoperatif değerleri ile aynı seansta FAKO'ya ilaveten ranibizumab uygulanan DMÖ hastalarının değerleri ile kıyaslandı. Çalışmaya 15 hastanın 18 gözü dâhil edildi. Yalnızca FAKO yapılan grupta (Grup 1) preoperatif ortalama GK 0,27; postoperatif 1. ay ortalama GK 0,43; preoperatif ortalama merkezi makula kalınlığı 255 $\mu$ ; postoperatif merkezi makula kalınlığı 321 $\mu$  idi. Aynı seansta FAKO ve ranibizumab yapılan grupta (Grup 2) preoperatif GK 0,12; postoperatif 1. ayda ortalama GK 0,35; preoperatif ortalama merkezi makula kalınlığı 269 $\mu$ ; postoperatif 1. ayda ortalama merkezi makula kalınlığı 334 $\mu$  idi. Grup 1'de GK anlamlı değişim göstermezken, Grup 2'de anlamlı artış gösterdi. Makula kalınlıkları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Sonuçlar katarakt olan DMÖ hastalarında, FAKO ile kombine İVR uygulamanın sonuçları GK artışı sağlamada sadece FAKO uygulamakla karşılaştırıldığında daha başarılı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik retinopati, FAKO, antiVEGF, makula kalınlığı, katarakt

### GİRİŞ

Diyabetik Retinopati (DRP) diyabetes mellituslu hastalarda sık görülen bir oküler komplikasyondur. Güncel verilere göre dünya genelindeki körlüğün %4,8'inin nedenidir. Bu oran gelişmiş ülkelerde

%16'ya kadar çıkabilmektedir<sup>1</sup>. DRP patogenezinde kapiller endotelinde meydana gelen yapısal değişikliklere bağlı iç kan-retina bariyerinin bütünlüğündeki bozulma rol oynamaktadır. Artmış kapiller permeabiliteye bağlı makula ödemi ve kapiller oklüzyona bağlı retina iskemisi görme kaybına neden olmaktadır.

Received: 24.12.2015

Accepted: 03.03.2016

Istanbul Medeniyet University Göztepe Research And Training Hospital, Department of Ophthalmology

**Yazışma adresi:** Burak Şimşek, Istanbul Medeniyet University Göztepe Research and Training Hospital, Department of Ophthalmology, Istanbul

**e-mail:** drburaksimsek@gmail.com

Makulaya oksijen ve glukoz desteği esas olarak korooid kan akımına bağlıdır<sup>2</sup> ve DRP'nin koryokapiller atrofi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur<sup>3</sup>. DRP hastalarında katarakt cerrahisinin (FAKO) ideal uygulanma zamanı konusunda büyük tartışma vardır. Tartışma, DRP progresyonunda oybirliğine varılmamış raporlardan<sup>4,5</sup> ve/veya katarakt cerrahisi sonrası artan makula ödeminden<sup>6</sup> kaynaklanmaktadır. DRP'nin nihai postoperatif progresyonu için olası açıklama vaskülerendotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökin-1 (IL-1), hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi proinflamatuvar mediatörlerin cerrahiyle hüme aköze artmış salınımıdır<sup>7</sup>. Bazı çalışmalar cerrahi ile eşzamanlı uygulanan intravitreal bevasizumabın VEGF'i inhibe ederek DRP'nin klinik stabilitesini sürdürürken görme keskinliğini iyileştirdiğini göstermektedir<sup>8,9</sup>. Biz de bu çalışmada diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan hastalarda yalnızca katarakt cerrahisi uygulamak ile cerrahiyle eşzamanlı intravitreal ranibizumab (İVR) uygulamak arasındaki postoperatif sonuçları karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde 2013-2015 yıllarında katarakt cerrahisi uygulanan DMÖ olan hastalar ile, aynı seansta katarakt cerrahisine ilaveten İVR tedavisi uygulanan DMÖ olan hastaların preoperatif ve postoperatif 1.

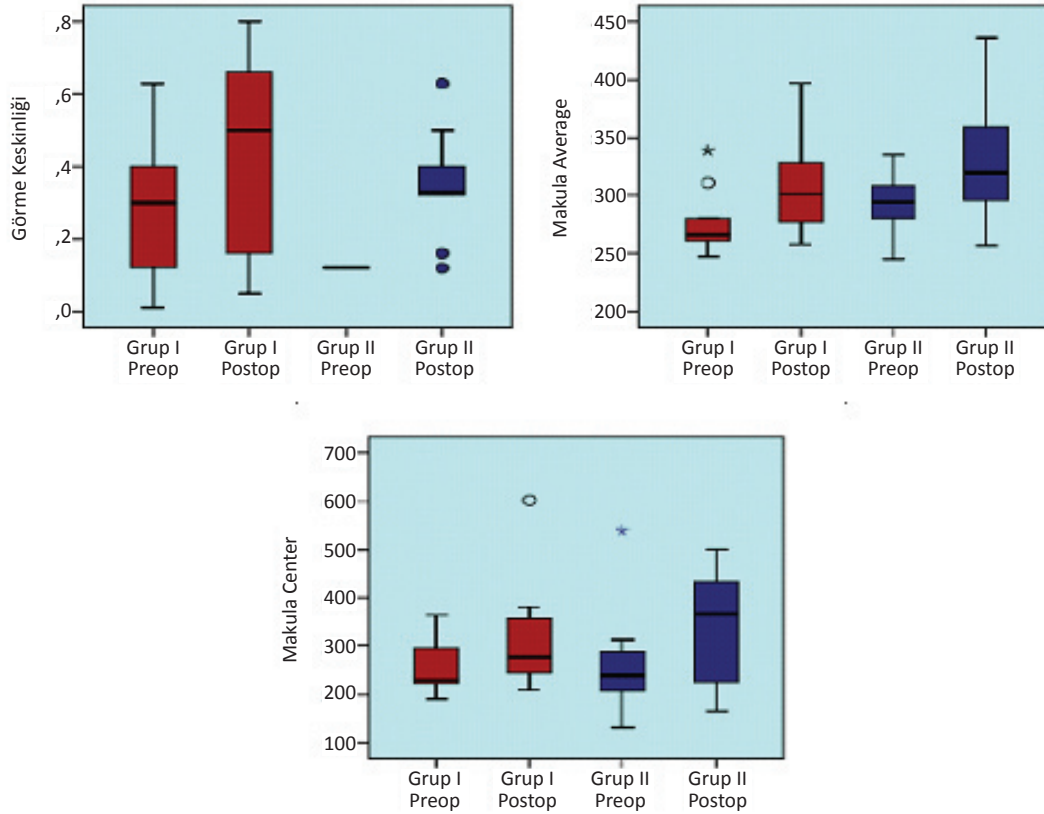
aydaki görme keskinlikleri (GK) (Snellen) ve preoperatif ve postoperatif 1. aydaki makula kalınlıkları (ortalama ve merkezi/center) ( $\mu$ ) retrospektif olarak karşılaştırıldı. Yalnızca katarakt cerrahisi uygulanan grupta 7 hastanın 9 gözü, cerrahi ile eşzamanlı ranibizumab enjeksiyonu yapılan grupta ise 9 hastanın 9 gözü çalışmaya dâhil edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Yineleyen ölçümlerin analizinde Wilcoxon test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinden Etik Kurul onayı alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya 15 hastanın (7 erkek, 8 kadın) 18 gözü katıldı. Bir hastanın sağ gözüne sadece katarakt cerrahisi, sol gözüne ise cerrahiyle birlikte İVR enjeksiyonu yapıldı. Toplamda 18 gözden 9'una tek başına FAKO, 9'una da aynı seansta FAKO ve İVR yapıldı. Yalnızca FAKO yapılan grupta (Grup 1) preoperatif ortalama GK 0,27 iken, postoperatif 1. ayda 0,44; preoperatif ortalama makula kalınlığı 277 $\mu$  iken, postoperatif 1. ayda 312 $\mu$  idi; preoperatif ortalama merkezi maku-

**Tablo 1. Grup 1 ve Grup 2'de preoperatif ve postoperatif görme keskinliği, ortalama ve merkezi (center) makula kalınlığı değerlerinin ortalamaları, minimum-maksimum değerleri ve kendi içlerindeki değişimleri.**

	Grup I		Grup II		p
	Ort.± S.S.	Med (Min-Mak)	Ort.± S.S.	Med (Min-Mak)	
Görme Keskinliği					
Preop	0,27±0,21	0,30 (0,01-0,63)	0,12±0,00	0,12 (0,12-0,12)	0,175
Postop	0,44±0,27	0,50 (0,05-0,80)	0,35±0,16	0,33 (0,12-0,63)	0,328
Preop/Postop Değişim	0,17±0,33	0,20 (-0,45-0,65)	0,23±0,16	0,21 (0,00-0,51)	0,658
Değişim p	0,139		0,012		
Makula Ortalama					
Preop	277±30	266 (247-339)	293±32	294 (245-336)	0,31
Postop	312±50	302 (258-397,1)	329±58	320 (257-436)	0,691
Preop/Postop Değişim	35±38	32 (-2-177)	36±34	17 (1-103)	0,627
Değişim p	0,011		0,008		
Makula Merkezi					
Preop	255±58	229 (189-364)	269±116	240 (132-540)	0,86
Postop	321±122	278 (209-602)	334±125	366 (166-501)	0,724
Preop/Postop Değişim	66±91	28 (-35-238)	65±131	25 (-74-301)	0,724
Değişim p	0,066		0,26		



Figür 1: Preoperatif ve postoperatif görme keskinliği, ortalama ve merkezi (center) makula kalınlığı değerleri.

la kalınlığı 255 $\mu$  iken, postoperatif 1. ayda 321 $\mu$  idi (Tablo 1, Figür 1). Aynı seansta FAKO ve İVR yapılan grupta (Grup 2) preoperatif ortalama GK 0,12 iken, postoperatif 1. ayda ortalama GK 0,35; preoperatif ortalama makula kalınlığı 293 $\mu$  iken, postoperatif 1. ayda 329 $\mu$ , preoperatif ortalama merkezi makula kalınlığı 269 $\mu$  iken, postoperatif 1. ayda 334 $\mu$  idi (Tablo 1). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında preoperatif ve postoperatif görme keskinliği değişimi ile preoperatif ve postoperatif ortalama ve merkezi makula kalınlığındaki değişim açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gösterilemedi ( $p>0,05$ ). Ancak grup I'de postoperatif GK preoperatif döneme göre anlamlı değişim göstermezken ( $p>0,05$ ), grup II'de postoperatif GK preoperatif döneme göre anlamlı artış göstermiştir ( $p<0,05$ ). Hem grup I hem de grup II'de postoperatif ortalama makula kalınlığı preoperatif döneme göre anlamlı artış göstermiştir ( $p<0,05$ ). Postoperatif merkezi makula kalınlığı preoperatif döneme göre iki grupta da anlamlı değişim göstermemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 1, Figür 1).

## TARTIŞMA

Makula ödemi diyabetik hastalarda katarakt cerrahisi sonrası düşük görme keskinliğinin nedenlerinden biridir<sup>10,11</sup>. Postoperatif makula ödemi ayrıca katarakt cerrahisinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Benson ve ark.<sup>12</sup> DRP hastalarında postoperatif görme keskinliğinin %28-%50 oranında 20/200 ve altında olduğunu bildirmişlerdir. Bunun esas nedeninin ise proliferatif DRP'ye bağlı komplikasyonlar ve makula ödemi olduğunu belirtmişlerdir. Sorunsuz katarakt cerrahisi bile diyabetik hastalarda makula ödeminde alevlenmeye neden olabilmektedir<sup>13,14</sup>. Öte yandan postoperatif makula ödemi Irvine-Gass Sendromu sebebi ile de görülebilmektedir ancak arka kapsül açılması gibi komplikasyonların olmadığı katarakt cerrahilerinden sonra izlenen makula ödeminde öncelikli olarak Irvine-Gass Sendromu düşünülmemektedir. Diyabetik hastalarda katarakt cerrahisine sıklıkla eşlik eden makula ödemi ve retinopati progresyonunun, cerrahi travma ve inflamasyonun indüklediği anjioge-

nik faktörlerden ileri geldiği düşünülmektedir<sup>15</sup>. Patel ve ark.<sup>7</sup> katarakt cerrahisinden 1 gün sonra hüümör aközdeki VEGF düzeyinin yükseldiğini bildirmişlerdir. VEGF ve HGF başta olmak üzere anjiogenik mediatörlerin postoperatif dönemde vitreustaki artışlarına ilaveten, IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuvar mediatörlerin artışı ve intraoküler en önemli antiangiogenik ajan olan pigment epiteli kaynaklı büyüme faktörünün (PEDF) akut dönemden (postoperatif 1. gün) sonra bazal düzeyinin altına düşmesi de makula ödeminin gelişimine katkı sağlar. IL-1 $\beta$  kan-retina bariyerini bozarak<sup>16</sup> ve hem VEGF hem de HGF salınımını stimüle ederek makula ödeme neden olur<sup>17,18</sup>. PEDF ise VEGF ve HGF'nin aktivasyonunu engeller. Postoperatif dönemde PEDF düzeyindeki azalma, bu inhibitör etkinin ortadan kalkmasına ve sonuç olarak, VEGF ve HGF'nin engellenemeyen aktivasyonuna neden olmaktadır<sup>7</sup>. Diyabetik retinopatili hastalarda postoperatif makula ödemi önlemek için antiVEGF tedavisi bu mantıkla irdelenmektedir. Örneğin, Lanzagorta-Aresti ve ark.<sup>8</sup> makula ödemi olan 26 nonproliferatif DRP hastasının yarısına FAKO ile eşzamanlı intravitreal bevasizumab enjeksiyonu yaparken, kalan yarısına kontrol grubu olarak BSS (balanced salt solution) uygulamış ve bevasizumab yapılan grupta 3. ve 6. ay kontrollerinde OCT ile ölçülen makula kalınlığının daha ince olduğunu saptamıştır. Yine, Chae ve ark.'nın<sup>19</sup> makula ödemi olmayan 80 stabil nonproliferatif DRP hastasıyla gerçekleştirdiği ve hastaların randomize 2 gruba ayrılıp bir gruba intraoperatif ranibizumab, diğer gruba plasebo uyguladıkları çalışmalarının sonucunda, plasebo yapılan grubun postoperatif 6 aylık takipte artmış santral ve total makula kalınlığı ile azalmış GK olduğunu ortaya koyarak, katarakt cerrahisi ile eşzamanlı İVR enjeksiyonunun stabil nonprofileferatif DRP'de postoperatif makula ödeminin kötüleşmesini engellediğini bildirmişlerdir. Bunun aksine lazere refrakter makula ödemi olan 11 hastayla gerçekleştirilen bir başka çalışmada intraoperatif ranibizumab uygulamasının postoperatif makula kalınlığı açısından anlamlı fark yaratmadığı ancak GK artışı sağlandığı bildirilmiştir. Çalışmada saptanan bu GK artışının en muhtemel nedeni olarak katarakt ekstraksiyonu olduğu vurgulanmıştır<sup>20</sup>. Udoando ve ark.<sup>21</sup> makula ödemi olmayan nonproliferatif DRP hastalarında FAKO ve FAKO

ile kombine ranibizumab uygulamasının sonuçlarını karşılaştırmış, sonuçta kısa dönemde (3 ay) intraoperatif ranibizumab uygulamasının nonproliferatif DRP hastalarında makula ödemi gelişimini önlediğini göstermiştir. Bizse çalışmamızda, DMÖ olan hastalarda yalnızca katarakt cerrahisi uygulamanın anlamlı postoperatif GK artışı sağlamadığı, buna karşın cerrahi ile eşzamanlı ranibizumab enjeksiyonunun anlamlı GK artışı sağladığı sonucuna ulaştık. İki grup arasında postoperatif sonuçlar açısından makula kalınlığı olarak istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Ortalama makula kalınlığının-cerrahiyle beraber ranibizumab enjeksiyonu yapılsın yapılmısin-preoperatif döneme göre anlamlı arttığı, merkezi makula kalınlığının ise anlamlı değişim göstermediği sonucuna ulaştık. Bu konuda yapılan derleme çalışmalarından çıkarılan sonuç, makula ödemi olan DRP hastalarının intraoperatif adjuvan antiVEGF enjeksiyonundan yarar görebileceği, katarakt cerrahisi öncesinde makula ödemi olmayan DRP hastalarınınsa adjuvan antiVEGF tedaviden makula ödemi olan hastalar kadar fayda görmeyebileceği yönündedir<sup>22</sup>. Biz de çalışmamızda, cerrahiyle beraber ranibizumab uyguladığımız hastalarda makula kalınlığı olarak olmasa da, GK olarak yarar sağladık.

Dr. Bhushan'ın işaret ettiği noktalar<sup>23</sup> çalışmamızın en önemli eksikliğidir. Hastaların diyabet tipi, diyabetin süresi, hastaların glisemik ve metabolik durumları, kataraktın tipi, kataraktın sertlik derecesi, psödoeksfolyasyon sendromu başta olmak üzere katarakt cerrahisinin gidişatını etkileyen faktörlerin varlığı gibi hususlar postoperatif sonuçları etkilemektedir. Çalışmamızdaki hasta populasyonu bu açıdan optimal homojenlikte değildi. Adı geçen özellikler açısından daha homojen ve daha geniş örnekleme yapılacak ileri çalışmalarla yapılacak mukayese bu duruma yönelik daha doğru fikirler verecektir.

## SONUÇ

DMÖ olan hastalarda yalnızca katarakt cerrahisi uygulamakla katarakt cerrahisi ile aynı seansta intravitreal anti-VEGF uygulamasının, postoperatif sonuçlar açısından ne ortalama makula kalınlığı olarak ne de

merkezi makula kalınlığı olarak aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Yalnız katarakt cerrahisi uygulanan hastalarda GK artışı istatistiksel anlamlı değilken, beraberinde ranibizumab uygulanan hastalarda istatistiksel anlamlı GK artışı saptanmıştır. Makula ödemi olan DRP hastalarında katarakt cerrahisi ile beraber intravitreal anti-VEGF uygulaması daha tercih edilebilir bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir. Diyabet ve katarakt özellikleri açısından daha benzer ve daha çok sayıda hastayla dizayn edilecek ileri çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Latinovic S. Global initiative for the prevention of blindness: vision 2020-the right to sight. *Med Pregl* 2006;59:207-12. <http://dx.doi.org/10.2298/MPNS0606207L>
2. Bill A, Sperber GO. Aspects of oxygen and glucose consumption in the retina: effects of high intraocular pressure and light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;28:124-7. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02764305>
3. McLeod DS, Luty GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3799-811.
4. Kato S, Fukada Y, Hori S, et al. Influence of phacoemulsification and intraocular lens implantation on the course of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:788-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350\(99\)00044-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350(99)00044-9)
5. Mitra RA, Borrillo JL, Dev S, et al. Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2000;118:912-7.
6. Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:663-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90148-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90148-3)
7. Patel JI, Hykin PG, Cree IA. Diabetic cataract removal: postoperative progression of maculopathy-growth factor and clinical analysis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:697-701. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2005.087403>
8. Lanzagorta-Aresti A, Palacios-Pozo E, Menezo Rozalen JL, Navea-Tejerina A. Prevention of vision loss after cataract surgery in diabetic macular edema with intravitreal bevacizumab: a pilot study. *Retina* 2009;29:530-5. <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e31819c6302>
9. Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 2009;116:1151-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.01.014>
10. Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:39-43. <http://dx.doi.org/10.1097/00055735-200302000-00007>
11. Ray S, D'Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema.  *Semin Ophthalmol* 2002;17:167-80. <http://dx.doi.org/10.1076/soph.17.3.167.14794>
12. Benson WE, Brown GC, Tasman W, et al. Extracapsular cataract extraction with placement of a posterior chamber lens in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993;100:730-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(93\)31582-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31582-4)
13. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:881-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.08.053>
14. Romero-Aroca P, Fernández-Ballart J, Almena-Garcia M, et al. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: prospective study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1438-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.03.039>
15. Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, Hernández C. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:71-98. <http://dx.doi.org/10.2174/157339906775473671>
16. Menchini N, Bandello F, Brancato R, et al. Cystoid macular oedema after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation in diabetic patients without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993;77:208-11. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.77.4.208>
17. Vinore SA, Xiao WH, Zimmerman R, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinas of transgenic mice overexpressing interleukin-1beta (IL-1beta) in the lens and mice undergoing retinal degeneration. *Histol Histopathol* 2003;18:797-810.
18. Morisako T, Takahashi K, Kishi K, et al. Production of hepatocyte growth factor from human lung microvascular endothelial cells induced by interleukin-1 beta. *Exp Lung Res* 2001;27:675-88. <http://dx.doi.org/10.1080/019021401317138478>
19. Chae JB, Joe SG, Yang SJ, et al. Effect of combined cataract surgery and ranibizumab injection in postoperative macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2014;34:149-56. <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182979b9e>
20. Rauen PI, Ribeiro JA, Almeida FP, et al. Intravitreal injection of ranibizumab during cataract surgery in patients with diabetic macular edema. *Retina* 2012;32:1799-803. <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e31824bebb8>
21. Udaondo P, Garcia-Pous M, Garcia-Delpech S, et al. Prophylaxis of macular edema with intravitreal ranibizumab in patients with diabetic retinopathy after cataract surgery: a pilot study. *J Ophthalmol* 2011;2011:159436. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/159436>
22. Cetin EN, Yildirim C. Adjuvant treatment modalities to control macular edema in diabetic patients undergoing cataract surgery. *Int Ophthalmol* 2013;33:605-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s10792-012-9695-1>
23. Bhushan B, Sen A, Mitra A. Re: Role of combined cataract surgery and ranibizumab injection in postoperative macular edema in non-proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2015;35:e18. <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000462>